

## КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ХЕМОКИНОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ

**Базарный В.В., Мандра Ю.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю.,  
Светлакова Е.Н.**

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Екатеринбург, Россия*

**Резюме.** Одним из ключевых механизмов иммунопатогенеза распространенного заболевания — хронического пародонтита (ХП) — является активация цитокиновой сети. Поэтому неслучайно исследование протеомного (в том числе цитокинового) профиля слюны признано одним из глобальных направлений исследований в пародонтологии. Однако полученные многочисленные данные о содержании различных хемокинов в ротовой жидкости при ХП нередко противоречивы. Эта неоднозначность результатов может быть связана как с разнообразием методических подходов при определении цитокинов, так и с особенностями когорт обследованных пациентов, например с разной тяжестью заболевания. При этом большинство публикаций посвящено средне-тяжелым и тяжелым формам ХП. Кроме того, в систематических обзорах, метаанализах последних лет вопрос о клинической ценности хемокинов при ХП также не решен однозначно, что указывает на необходимость дальнейших исследований в этой области.

Целью настоящего исследования было установить клинико-диагностическое значение определения некоторых хемокинов в ротовой жидкости при хроническом пародонтите легкой степени.

Работа была основана на исследовании 18 пациентов с диагнозом хронический пародонтит легкой степени и 12 практических здоровых добровольцев с относительно интактным пародонтом. Диагноз был установлен на основании стандартных клинико-рентгенологических критериев. Всем проводили определение уровня 8 хемокинов (CXCL1, CXCL8, CXCL10, CXCL12, CCL2, CCL3, CCL5, CCL11) методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Lumiplex 200, США). Статистический анализ проводился с использованием непараметрических критериев. Для определения диагностической значимости изученных параметров применили ROC-анализ.

Было показано, что течение хронического пародонтита сопровождается повышением уровня CXCL1 в 5,5 раза, CXCL8 в 8,1 раза, CXCL12 — в 3,5 раза, CCL2 — в 2,7. При этом уровень других хемокинов в ротовой жидкости — CXCL10, CCL3, CCL5, CCL11 существенно не изменялся. Наблюдалось отсутствие корреляционных связей между отдельными параметрами в группе пациентов с хроническим пародонтитом, в отличие от контрольной группы, что, вероятно, отражает нарушение механизмов «сбалансированности» регуляции хемокинов. В ходе ROC-анализа были выявлены потенциальные биомаркеры ХП легкой степени. Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность составили для CXCL1 91 и 75% соответственно, CXCL8 и CXCL12 — 95 и 75%, CCL2 — 82 и 75%. Полученные данные свидетельствуют о том, что слюварные хемокины CXCL1, CXCL8, CXCL12, CCL2 могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров хронического пародонтита легкой степени.

*Ключевые слова:* хемокины, ротовая жидкость, хронический пародонтит, чувствительность, специфичность

### Адрес для переписки:

Полушина Лариса Георгиевна  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский  
институт» Министерства здравоохранения РФ  
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.  
Тел.: 8 (343) 214-85-56.  
E-mail: polushina-larisa@bk.ru

### Address for correspondence:

Polushina Larisa G.  
Ural State Medical University  
620028, Russian Federation, Ekaterinburg, Repin str., 3.  
Phone: 7 (343) 214-85-56.  
E-mail: polushina-larisa@bk.ru

### Образец цитирования:

В.В. Базарный, Ю.В. Мандра, Л.Г. Полушина,  
А.Ю. Максимова, Е.Н. Светлакова «Клиническая  
информативность хемокинов ротовой жидкости  
при хроническом пародонтите» // Медицинская  
иммунология, 2021. Т. 23, № 2. С. 345-352.  
doi: 10.15789/1563-0625-CVO-2162

© Базарный В.В. и соавт., 2021

### For citation:

V.V. Bazarny, Yu.V. Mandra, L.G. Polushina,  
A.Yu. Maksimova, E.N. Svetlakova "Clinical value of  
oral fluid chemokines in chronic periodontitis", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*,  
2021, Vol. 23, no. 2, pp. 345-352.

doi: 10.15789/1563-0625-CVO-2162

DOI: 10.15789/1563-0625-CVO-2162

## CLINICAL VALUE OF ORAL FLUID CHEMOKINES IN CHRONIC PERIODONTITIS

Bazarny V.V., Mandra Yu.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N.

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Activation of cytokine network is one of the key mechanisms in immunopathogenesis of chronic periodontitis (CP), a common dental disease. Therefore, the study of the proteomic (including cytokine) profile of saliva is not *coincidentally* considered among global research areas in periodontology. However, the existing data on the contents of cytokines / chemokines in oral fluid (OF) in CP are contradictory. This ambiguity of the results can be associated both with a variety of methodological approaches to the cytokine determination, and with different severity of CP in the studied cohorts of patients. Moreover, recent systematic reviews and meta-analyses show that clinical value of chemokines in CP is also not yet determined thus indicating a need for future research in this area.

The aim of this study was to assess clinical and diagnostic value of some chemokines from oral fluid in chronic mild periodontitis. The work was based on a study of 18 patients diagnosed with mild chronic periodontitis (MCD-10 K05.3) and 12 practically healthy volunteers with relatively intact periodontal tissue. The diagnosis was based on standard clinical and radiological criteria. In all cases the levels of 8 chemokines were determined using multiparametric fluorescence analysis with magnetic microspheres (xMAP technology, Luminex 200, USA). Statistical analysis was carried out by methods of non-parametric statistics. To determine the predictive value of the test, ROC analysis was performed.

It has been shown that CP is accompanied by increased levels of CXCL1 (5.5-fold), CXCL8 (8.1-fold), CXCL12 (3.5-fold), CCL2 (2.7-fold). At the same time, the level of other chemokines did not change significantly. There was a lack of correlations between individual parameters in the group of patients with CP, in contrast to the control group, thus, probably reflecting disturbed mechanisms of "balance" regulation of chemokines. By means of ROC analysis, highly sensitive biomarkers of chronic mild periodontitis were identified. The diagnostic sensitivity and diagnostic specificity were for CXCL1 (91 and 75%, respectively), CXCL8 and CXCL12 (95 and 75%), CCL2 (82 and 75%). The data obtained indicate that the salivary chemokines CXCL1, CXCL8, CXCL10, CXCL12, CCL2 can be considered potential biomarkers of mild chronic periodontitis.

*Keywords:* chemokines, oral fluid, chronic periodontitis, sensitivity, specificity

Данная работа проводилась в рамках государственного задания «Иммунорегуляция и иммунологический мониторинг реакций повреждения и восстановления тканей полости рта», № госрегистрации АААА-А18-118042890061-4.

### Введение

Хронический пародонтит (ХП) остается одним из самых распространенных заболеваний на планете, им поражено до 95% населения, причем тяжелая форма, в зависимости от клинических подходов к диагностике и от характеристик конкретной изучаемой популяции, встречается у 7-20% пациентов [12, 17]. Заболевание возникает в результате нарушения баланса содержания в микробиоме полости рта пародонтопатогенов и иммунной системы человека. Пародонтопатогенные микроорганизмы индуцируют воспалительный процесс, который способствует разрушению опорных тканей вокруг зубов, потере соединительной ткани и коллагена в десне, разрушению периодонтальной связки и резорбции альвеолярной кости. При этом воспаление пародонта имеет системные эффекты, оно оказы-

вает негативное воздействие на другие органы и способствует развитию различных заболеваний [7, 11, 17]. Установлено, что одним из ключевых механизмов развития и прогрессирования ХП является активация цитокиновой сети. Цитокины «рекрутируют» в очаг воспаления иммунокомпетентные клетки, усиливают экспрессию молекул эндотелиальной адгезии и индуцируют целый каскад последующих патофизиологических реакций [2, 8, 16, 24, 25, 26, 27, 33]. Поэтому исследование протеомного профиля слюны признано одним из глобальных направлений исследований в пародонтологии [14, 29]. Неслучайно в последние 10-20 лет появилось огромное количество публикаций, показывающих, что ротовая жидкость (РЖ) или смешанная слюна является важным источником информации для неинвазивной диагностики [1, 9]. Многие авторы предлагают использовать уровень слюнных цитокинов в качестве биомаркеров ХП [5, 6, 18, 20, 22]. В частности, в проведенных ранее нами исследованиях было оценено клинико-диагностическое значение IL-2, IL-4, IL-6 и IL-17 в РЖ при ХП [2, 3]. Менее изучен при ХП другой класс

цитокинов – суперсемейство хемокинов. Представленные в авторитетных публикациях данные по этому вопросу нередко противоречивы. Так, одни авторы отмечают повышение уровня интерлейкина-8 (IL-8), моноцитарного хемотаксического белка (CCL2, MCP-1), макрофагального белка воспаления (CCL3, MIP-1 $\alpha$ ) в слюне и десневой жидкости при ХП [9, 10, 13, 23, 36]. Другие авторы не обнаружили значительного изменения концентрации указанных белков в РЖ [16, 20, 25, 35]. Эта неоднозначность результатов может быть связана как с разнообразием методических подходов при определении хемокинов, так и с особенностями когорт обследованных пациентов, различающихся, например, разной тяжестью ХП. Кроме того, в систематических обзорах, метаанализах последних лет вопрос о клинической ценности хемокинов при хроническом пародонтите также не решен однозначно, что связано с качеством и объемами проведенных исследований и указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области [6, 19, 32, 34]. Это определило **цель работы** – установить клинико-диагностическое значение определения некоторых саливарных хемокинов РЖ при ХП легкой степени тяжести.

## Материалы и методы

Работа основана на результатах проспективного исследования 18 пациентов, которым на основании клинко-рентгенологических критериев в соответствии с клиническим рекомендациями (протоколами лечения) при диагнозе пародонтит, утвержденных Стоматологической Ассоциацией России (2013) с изменениями и дополнениями на основании постановления № 15 Совета «Стоматологической Ассоциацией России» от 30.09.2014, актуализированные 02.08.2018 [<http://www.e-tomatology.ru/director/protokols/>]. был установлен диагноз хронический пародонтит легкой степени (K05.3 по МКБ-10), Степень заболевания устанавливали в соответствии с традиционной «Ереванской» классификацией (1983) и учетом новой классификации, представленной на EuroPerio-2018 (Needeleman, Tonetti и соавт.) на основе стадии процесса в зависимости от уровня потери клинического прикрепления, рентгенологической потери костной ткани и потери зуба. Контрольную группу составили 12 практических здоровых добровольцев с относительно интактным пародонтом. Поло-возрастная структура и характер сопутствующей заболеваемости обследованных в группах достоверно не отличались. Наряду со стандартным клиническим обследованием оценивались стоматологические индексы: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА) в модификации С. Парма (1960) и пародонтальный индекс Рассела (ПИ).

Критериями включения в основную группу были: возраст пациента 18-50 лет, общесоматическое состояние пациентов в стадии компенсации, пациенты, обратившиеся к стоматологу с жалобами на кровоточивость десен, пациенты на поддерживающей пародонтальной терапии.

Нестимулированную РЖ получали не ранее чем через 2 часа после приема пищи и полоскания полости рта, собирали в пробирки SalivaCapsSet. Пробирки маркировались, замораживались и хранились при температуре -20 °С. Перед исследованием биологический материал размораживали и центрифугировали 15 минут при 1500 оборотов/мин.

В РЖ определяли содержание хемокинов, представленных в таблице 1.

Концентрацию саливарных хемокинов определяли методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, США) с использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine (Invitrogen, США). Исследование выполняли согласно протоколу производителя. Биологический образец инкубировали в 96-луночном планшете со смесью окрашенных инфракрасными флуоресцентными красителями магнитных микросфер, нагруженных моноклональными антителами, специфичных для исследуемых хемокинов, и стрептавидин-R-фикоэритрином (RPE). Полученную суспензию анализировали с помощью проточной камеры Luminex 200. Для обнаружения магнитных частиц прибор Luminex имеет два лазера: красный для различения спектральной сигнатуры, зеленый для определения количества флуоресценции RPE, которое пропорционально количеству белка, присутствующего в образце. Концентрацию каждого хемокина рассчитывали на основе средней интенсивности флуоресценции частиц по калибровочному графику. Результаты обрабатывались с помощью программного обеспечения xPONENT.

Статистический анализ результатов показал, что выборки не подчиняются закону нормального распределения, поэтому при статистическом анализе использовали непараметрические критерии: медиана (Me) и межквартильный диапазон (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). Для выявления различий количественных признаков между группами использовали непараметрический двусторонний критерий Манна–Уитни. Для установления взаимосвязей между параметрами применили корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена, значения которого интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока. Также был проведен ROC-анализ для определения клинической (диагностической) чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС) изучаемых показателей. Для решения задач многомерной статистики использовали программу Gretl (<http://gretl>).

ТАБЛИЦА 1. ПЕРЕЧЕНЬ ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ ХЕМОКИНОВ

TABLE 1. LIST OF CHEMOKINES DETERMINED IN THE STUDY

Семейство Kind	Название Name	Синоним Synonym
СХС	CXCL1	<b>GRO<math>\alpha</math> – росторегулирующий онкоген альфа</b> GRO $\alpha$ , growth-regulating oncogene alpha
	CXCL8	<b>IL-8 – интерлейкин-8</b> IL-8, interleukin-8
	CXCL10	<b>IP-10 – гамма-интерферон индуцируемый белок-10</b> IP-10, interferon gamma inducible protein-10
	CXCL12	<b>SDF-1 – фактор стромальных клеток-1</b> SDF-1, stromal cell factor-1
СС	CCL2	<b>MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1</b> MCP-1, monocytic chemotactic protein 1
	CCL3	<b>MIP-1<math>\alpha</math> – макрофагальный белок воспаления альфа</b> MIP-1 $\alpha$ , macrophage inflammatory protein alpha
	CCL5	<b>RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-лимфоцитами при активации</b> RANTES, chemokine expressed and secreted by T lymphocytes upon activation
	CCL11	<b>Eotaxin – эозинофильный хемотаксический белок</b> Eotaxin, eosinophilic chemotactic protein

sourceforge.net/ru.html), для расчета диагностических характеристик – приложение для Excel 2007 – Analyse-it.

Клиническое обследование и лечение пациентов проведено в стоматологической клинике ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (главный врач – д.м.н. Мягкова Н.В.) При проведении исследований соблюдались этические принципы, принятые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (2000). Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 16.12.2018 г. (протокол № 10).

## Результаты

Пациентам проведено стоматологическое обследование с индексной оценкой состояния пародонта (индексы ПМА и ПИ). Стоматологические индексы являются объективными показателями состояния полости рта. Они были заметно повышены у пациентов с ХП (табл. 2), например ПМА – в 4,5 раза, что подтверждает корректность установленного диагноза, отражает степень воспаления десны. ПИ, который в основной группе повышен в 3,5 раза, свидетельствует о выраженном ухудшении пародонтального здоровья: разрушение эпителиального прикрепления, образование десневых карманов с последующей резорбцией альвеолярной кости, нарушение опорно-удерживающей функции пародонта, что указывает на тяжесть заболевания.

Пародонтогенные микроорганизмы вызывают целый каскад иммунопатофизиологических реакций, ведущих к повреждению тканей пародонта.

В частности к ним относится активация цитокиновой сети и увеличение в РЖ уровня провоспалительных цитокинов [8, 16, 21, 24]. В фокусе данной работы были, как указано выше, хемокины двух семейств (табл. 3).

Определение слюварных хемокинов у пациентов с ХП показало повышение уровня CXCL1 (GRO $\alpha$ ) в 5,5 раза, CXCL8 (IL-8) в 8,1 раза, CXCL12 (SDF-1) – в 3,5 раза, CCL2 (MCP-1) – в 2,7. Уровень других факторов: IP-10, MIP-1 $\alpha$ , RANTES и Eotaxin не изменялся.

Учитывая, что хемокины представляют собой сложно устроенную сеть [36], нами был проведен корреляционный анализ зависимости между концентрацией тех хемокинов, уровень которых в РЖ при ХП был повышен (табл. 4).

В контрольной группе во всех парах признаков зависимость была заметной, в то время как при ХП сила связи по Чеддоку была менее выраженной по силе и статистически незначимой ( $p > 0,05$ ). Можно предположить, что отсутствие корреляционных связей между отдельными параметрами в группе пациентов отражает нарушение механизмов регуляции продукции хемокинов при ХП.

Полученные нами данные о сдвигах в концентрации слюварных хемокинов ставят вопрос об их клинической ценности как потенциальных биомаркеров легкой степени ХП. Современным инструментом для его объективного решения является ROC-анализ, которому мы подвергли только те параметры, изменения которых оценили как значимые у пациентов (табл. 5).

**ТАБЛИЦА 2. ИНДЕКСЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. INDICES OF DENTAL HEALTH IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатель Index	Контрольная группа Control group	Основная группа Main group
РМА	10 (2-15)	45 (40-48) p = 0,005
ПИ PI	0,1 (0-0,3)	3,6 (2,1-3,9) p = 0,004

**ТАБЛИЦА 3. КОНЦЕНТРАЦИЯ ХЕМОКИНОВ В РЖ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ**

TABLE 3. CONCENTRATION OF CHEMOKINES IN THE ORAL FLUID OF PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

Хемокины, пкг/мл Chemokines, pkg/ml	Контрольная группа Control group	ХГП (основная группа) Chronic generalized periodontitis (main group)	p
<b>CXCL1 (GRO<math>\alpha</math>)</b>	23,9 19,3-75,1	132,1 107,5-185,5	p < 0,05
<b>CXCL8 (IL-8)</b>	80,9 19,7-429,5	656,4 436,1-798,2	p < 0,05
<b>CXCL10 (IP-10)</b>	125,7 64,0-117,5	89,2 33,5-148,0	p > 0,05
<b>CXCL12 (SDF-1)</b>	346,1 256,2-943,3	1210,2 1076,3-1827,0	p < 0,05
<b>CCL2 (MCP1)</b>	220,4 179,1-285,9	585,1 429,5-976,2	p < 0,05
<b>CCL3 (MIP1<math>\alpha</math>)</b>	0,6 0,1-2,3	1,8 1,4-5,1	p > 0,05
<b>CCL5 (RANTES)</b>	1,5 0,1-4,6	6,5 2,9-8,4	p > 0,05
<b>CCL11 (Eotaxin)</b>	5,6 3,0-7,5	6,4 3,3-8,1	p > 0,05

Как следует из данных таблицы 5, SDF-1 и IL-8 являются высокочувствительными биомаркерами легкого ХП, а GRO $\alpha$  и MCP-1 – достаточно специфичными. В целом все из четырех использованных параметров могут рассматриваться на роль кандидатов биомаркеров ХП.

## Обсуждение

Хемокины обладают широким спектром биологической активности. Они активно участвуют в различных патогенетических механизмах ХП – активируют миграцию различных видов иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления, стимулируют остеокластическую деструкцию костной ткани, индукцию повреждения мягких тканей пародонта [23, 32, 36]. Поэтому не удивителен интерес к хемокинам, в том числе – содержащимся в РЖ, как лабораторным диагностическим тестам.

Исследование РЖ является одним из путей получения достоверной и объективной информации о состоянии организма человека, в том

числе – полости рта. На этом основано новое направление неинвазивной диагностики – «саливарная протеомика». В настоящее время получены данные о повышенном содержании в РЖ цитокинов, острофазовых белков, различных метаболитов и ферментов при ХП и других заболеваниях [1, 4, 22, 26, 27]. В публикациях последних лет обсуждается вопрос о клинической ценности хемокинов. Одни авторы считают их биомаркерами заболевания, другие полагают, что количество и качество опубликованных работ требуют продолжение исследований в этой области [9, 10, 11, 15]. Этим была определена актуальность данного исследования.

Как следует из полученных нами данных, определение концентрации CXCL1(GRO $\alpha$ ), CXCL8 (IL-8), CXCL10 ((IP-10), CXCL12 (SDF-1), CCL2 (MCP-1) в РЖ при ХП имеют достаточно высокие значения ДЧ и ДС: 82-95% и 70-75% соответственно (при установленных критических значениях cut off). На этом основании можно за-

ТАБЛИЦА 4. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ НЕКОТОРЫХ ХЕМОКИНОВ

TABLE 4. CORRELATION BETWEEN THE LEVEL OF SOME CHEMOKINES

Пара признаков Couple of signs	Коэффициент корреляции Спирмена Spearman's correlation coefficient	
	Контрольная группа Control group	ХГП (основная группа) Chronic generalized periodontitis (main group)
СХСL12 – ССL2	-0,800; p < 0,05	0,382; p > 0,05
СХСL1 – СХСL12	0,800; p < 0,05	0,582; p > 0,05
СХСL1 – ССL2	-0,400; p < 0,05	0,050; p > 0,05
СХСL8 – СХСL12	0,800; p < 0,05	0,025; p > 0,05
СХСL8 – ССL2	-0,400 p < 0,05	0,750; p > 0,05
СХСL8 – СХСL1	0,990; p < 0,05	0,143; p > 0,05

ТАБЛИЦА 5. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ХЕМОКИНОВ В РЖ

TABLE 5. DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF CHEMOKINE CONCENTRATION IN ORAL FLUID

Показатель Index	Критическое значение Critical value	ДЧ Diagnostic sensitivity	ДС Diagnostic specificity
СХСL1 (GRO $\alpha$ )	100	91	75
ССL2 (MCP-1)	400	82	75
СХСL12 (SDF-1)	400	95	70
СХСL8 (IL-8)	250	95	70

ключить, что уровень данных слюварных хемокинов может иметь диагностическое значение и использоваться в лабораторном мониторинге пациентов с ХП, в частности – для выявления рецидива заболевания и оценки эффективности терапии, хотя критические значения показателей в последнем случае требуют уточнения.

В целом, полученные данные в основном совпадают с полученными ранее другими авторами относительно повышения или отсутствия выраженных сдвигов в РЖ уровня изученных хемокинов [18, 20, 25, 30, 31, 35]. Кроме того, аналогичные изменения экспрессии данных хемокинов установлены и непосредственно в тканях пародонта [28]. Однако нельзя не отметить и некоторую противоречивость полученных нами данных, которые не вполне согласуются с выявленным ранее подъемом уровня RANTES, СХСL12 (SDF-1)

и GRO что вероятно, характерно для пациентов с более тяжелым течением пародонтита, у пациентов с метаболическим синдромом и другой сопутствующей патологией [13, 30].

Таким образом, слюварные хемокины СХСL1, СХСL8, СХСL10, СХСL12, ССL2 могут рассматриваться в качестве биомаркеров хронического пародонтита легкой степени. В то же время очевидно, что переход высокочувствительных технологий определения биомаркеров из лаборатории в стоматологическую клинику требует исследований по уточнению их критических уровней (cut-off), валидации получаемых новых данных, связанных с оценкой пародонтального здоровья.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы / References

1. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В. Патогенетическое обоснование новых подходов к оценке состояния тканей полости рта при хроническом генерализованном пародонтите // Проблемы стоматологии, 2018. Т. 14, № 2. С. 14-18. [Bazarny V.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N., Mandra Yu.V. Pathogenetic justification of new approaches to assessing the state of oral tissues in chronic generalized periodontitis. *Problemy stomatologii = Problems of Dentistry*, 2018, Vol. 14, no. 2, pp. 14-18. (In Russ.)]
2. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Светлакова Е.Н., Береснева Н.С., Мандра Ю.В., Цвиренко С.В. Значение некоторых интерлейкинов в патогенезе пародонтита // Вестник Уральской медицинской академической науки, 2017. Т. 14, № 1. С. 35-39. [Bazarny V.V., Polushina L.G., Sementsova E.A., Svetlakova E.N., Beresneva N.S., Mandra Yu.V., Tsvirenko S.V. The significance of certain interleukins in the pathogenesis of periodontitis. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2017, Vol. 14, no. 1, pp. 35-39. (In Russ.)]

3. Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 803-806. [Polushina L.G., Svetlakova E.N., Sementsova E.A., Mandra Yu.V., Bazarny V.V. Clinical and pathogenetic significance of certain cytokines in periodontitis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 803-806. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-803-806.
4. Aldahlawi S., Youssef A.R., Shahabuddin S. Evaluation of chemokine CXCL10 in human gingival crevicular fluid, saliva, and serum as periodontitis biomarker. *J. Inflamm. Res.*, 2018, Vol. 11, pp. 389-396.
5. Almeahadi A.H., Alghamdi F. Biomarkers of alveolar bone resorption in gingival crevicular fluid: a systematic review. *Arch. Oral Biol.*, 2018, Vol. 93, pp. 12-21.
6. Arias-Bujanda N., Regueira-Iglesias A., Balsa-Castro C., Nibali L., Donos N., Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.*, 2020, Vol. 47, no. 1, pp. 2-18.
7. Cardoso E.L., Reis C., Manzanares-Céspedes M.C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad. Med. J.*, 2018, Vol. 130, no. 1, pp. 98-104.
8. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., van Dyke T.E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol. 2000, 2014*, Vol. 64, no. 1, pp. 57-80.
9. Chen X.T., Tan J.Y., Lei L.H., Chen L.L. Cytokine levels in plasma and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis. *Am. J. Dent.*, 2015, Vol. 28, no. 1, pp. 9-12.
10. Finoti L.S., Nepomuceno R., Pigossi S.C., Corbi S.C., Secolin R., Scarel-Caminaga R.M. Association between interleukin-8 levels and chronic periodontal disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, Vol. 96 no. 22, 6932. doi: 10.1097/MD.0000000000006932.
11. Genco R.J., Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: an overview. *Periodontol. 2000, 2020*, Vol. 83, no.1, pp. 7-13.
12. Gross A.J., Paskett K.T., Cheever V.J., Lipsky M.S. Periodontitis: a global disease and the primary care provider's role. *Postgrad. Med. J.*, 2017, Vol. 93, no. 1103, pp. 560-565.
13. Gürkan A., Eren G., Çetinkalp Ş., Akçay Y.D., Emingil G., Atila G. Monocyte chemotactic protein-1, RANTES and macrophage migration inhibitory factor levels in gingival crevicular fluid of metabolic syndrome patients with gingivitis. *Arch. Oral Biol.*, 2016, Vol. 69, pp. 82-88.
14. Hartenbach FARR., Velasquez É., Nogueira FCS., Domont G.B., Ferreira E., Colombo A.P.V. Proteomic analysis of whole saliva in chronic periodontitis. *J. Proteomics*, 2020, Vol. 20, no. 213, 103602. doi: 10.1016/j.jprot.2019.103602.
15. Havens A.M., Chiu E., Taba M., Wang J., Shiozawa Y., Jung Y., Taichman L.S, D'Silva N.J., Gopalakrishnan R., Wang C., Giannobile W.V., Taichman R.S. Stromal-derived factor-1alpha (CXCL12) levels increase in periodontal disease. *J. Periodontol.*, 2008, Vol. 79, no. 5, pp. 845-853.
16. Herrero E.R., Fernandes S., Verspecht T., Ugarte-Berzal E., Boon N., Proost P., Bernaerts K., Quirynen M., Teughels W. Dysbiotic Biofilms Derregulate the Periodontal Inflammatory Response. *J. Dent. Res.*, 2018, Vol. 97, no. 5, pp. 547-555.
17. Kassebaum N.J., Smith A.G.C., Bernabé E., Fleming T.D., Reynolds A.E., Vos T., Murray C.J.L., Marcenes W. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. *J. Dent. Res.*, 2017, Vol. 96, no. 4, pp. 380-387.
18. Kawamoto D., Amado P.P.L., Albuquerque-Souza E., Bueno M.R., Vale G.C., Saraiva L., Mayer M.P.A. Chemokines and cytokines profile in whole saliva of patients with periodontitis. *Cytokine*, 2020, Vol. 135, 155197. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155197.
19. Kc S., Wang X.Z., Gallagher J.E. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J. Clin. Periodontol.*, 2020, Vol. 47, no. 3, pp. 289-308.
20. Liukkonen J., Gürsoy U.K., Könönen E., Gürsoy M., Metso J., Salminen A., Kopra E., Jauhiainen M., Mäntylä P., Buhlin K., Paju S., Sorsa T., Nieminen M.S., Lokki M.L., Sinisalo J., Pussinen P.J. Salivary biomarkers in association with periodontal parameters and the periodontitis risk haplotype. *Innate Immun.*, 2018. Vol. 24, no. 7, pp. 439-447.
21. Loos B.G., van Dyke T.E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol. 2000, 2020*, Vol. 83, pp. 26-39.
22. Lorenzo-Pouso A.I., Pérez-Sayáns M., Bravo S.B., López-Jornet P., García-Vence M., Alonso-Sampedro M., Carballo J., García-García A. Protein-based salivary profiles as novel biomarkers for oral diseases. *Dis. Markers*, 2018, Vol. 7, 6141845. doi: 10.1155/2018/6141845.
23. Nisha K.J., Suresh A., Anilkumar A., Padmanabhan S. MIP-1 $\alpha$  and MCP-1 as salivary biomarkers in periodontal disease. *Saudi Dent. J.*, 2018, Vol. 30, no. 4 pp. 292-298.
24. Pan W., Wang Q., Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int. J. Oral Sci.*, 2019, Vol. 11, no. 3, 30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z.
25. Plemmenos G., Evangelioi E., Polizogopoulos N., Chalazias A., Deligianni M., Piperi C. Central regulatory role of cytokines in periodontitis and targeting options. *Curr. Med. Chem.*, 2020. doi: 10.2174/0929867327666200824112732.
26. Polepalle T., Moogala S., Boggarapu S., Pesala D.S., Palagi F.B. Acute phase proteins and their role in periodontitis: a review. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2015, Vol. 9 no. 11, pp. 1-5.
27. Ramadan D.E., Hariyani N., Indrawati R., Ridwan R.D., Diyatri I. Cytokines and chemokines in periodontitis. *Eur. J. Dent.*, 2020, Vol. 14, no. 3, pp. 483-495.

28. Rath-Deschner B., Memmert S., Damanaki A., Nokhbehshaim M., Eick S., Cirelli J.A., Götz W., Deschner J., Jäger A., Nogueira A.V.B. CXCL1, CCL2, and CCL5 modulation by microbial and biomechanical signals in periodontal cells and tissues – *in vitro* and *in vivo* studies. *Clin. Oral Investig.*, 2020, Vol. 24, no. 10, pp. 3661-3670.
29. Ryder M.I. Periodontics in the USA: an introduction. *Periodontol.* 2000, 2020, Vol. 82, no. 1, pp. 9-11.
30. Souto G.R., Queiroz C.M. Jr., Costa F.O., Mesquita R.A. Relationship between chemokines and dendritic cells in human chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, 2014, Vol. 85, no. 10, pp. 1416-1423.
31. Spitz A., Teles R.P., Nojima L.I. Influence of orthodontic loading on biomarkers levels around miniscrews. *Arch. Oral Biol.*, 2020, Vol. 112, 104668. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104668.
32. Stadler A.F., Angst P.D., Arce R.M., Gomes S.C., Oppermann R.V., Susin C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.*, 2016, Vol. 43, no. 9, pp. 727-745.
33. van Dyke T.E., Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol.* 2000, 2020, Vol. 82, no. 1, pp. 205-213.
34. Wu Y.C., Ning L., Tu Y.K., Huang C.P., Huang N.T., Chen Y.F., Chang P.C. Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population. *J. Formos. Med. Assoc.*, 2018, Vol. 117, no. 9, pp. 841-848.
35. Zekeridou A., Mombelli A., Cancela J., Courvoisier D., Giannopoulou C. Systemic inflammatory burden and local inflammation in periodontitis: what is the link between inflammatory biomarkers in serum and gingival crevicular fluid? *Clin. Exp. Dent. Res.*, 2019, Vol. 5, no. 2, pp. 128-135.
36. Zlotnik A., Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity*, 2012, Vol. 36, pp. 705-716.

**Авторы:**

**Базарный В.В.** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Мандра Ю.В.** — д.м.н., профессор, директор института стоматологии, профессор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Полушина Л.Г.** — научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Максимова А.Ю.** — младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Светлакова Е.Н.** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский институт» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Authors:**

**Bazarny V.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Mandra Yu.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Institute of Dentistry, Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Polushina L.G.**, Research Associate, Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Maksimova A. Yu.**, Junior Research Associate, Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Svetlakova E.N.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation