

## НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА АНГИОГЕННЫХ И НЕЙРОГЕННЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

В. В. Базарный<sup>1</sup>, Ю. В. Мандра<sup>2</sup>, М. А. Копенкин<sup>3</sup>, Т. Х. Абдулкеримов<sup>4</sup>, А. Ю. Максимова<sup>5</sup>, Л. Г. Полушина<sup>6</sup>

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup> vlad-bazarny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

<sup>2</sup> jmandra@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8439-3272>

<sup>3</sup> maximkopenkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734>

<sup>4</sup> tabdulkerimov05@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2295-0333>

<sup>5</sup> oreshk92@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315>

<sup>6</sup> polushina-larisa@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>

### Аннотация

**Введение.** Переломы верхней челюсти в области орбиты характеризуются такими особенностями, как близкое расположение жизненно важных анатомических структур, органа зрения, а также эстетической значимостью данной зоны лица и наличием рисков развития серьезных осложнений. **Цель работы** – оценить уровень ангиогенных факторов в ротовой жидкости: фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактора роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), плацентарного фактора роста (PIGF), тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB) (VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB) и нейротрофинов: фактора роста нервов (NGFb) и основного мозгового нейротрофического фактора (BDNF) при переломах верхней челюсти в области орбиты. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое, открытое, проспективное исследование типа «случай – контроль», в котором обследовано 10 пациентов с переломом верхней челюсти в области нижней стенки орбиты (основная группа) и 10 практически здоровых добровольцев (группа сравнения). Наряду с клинико-инструментальным и лабораторным исследованием пациентам проводили определение содержания VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB, NGFb и BDNF в ротовой жидкости методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA). **Результаты.** Содержание VEGF-A, VEGF-D, NGFb существенно не различалось у травмированных пациентов и практически здоровых добровольцев. Содержание PIGF-1 и PDGF-BB заметно повышалось при переломе верхней челюсти, причем концентрация последнего была в 12 раз выше, чем в группе сравнения. **Обсуждение.** Результаты свидетельствуют о том, что такие травмы сопровождаются нарушением баланса ангиогенных и нейрогенных полипептидов, проявляющегося повышением уровня плацентарного фактора роста, тромбоцитарного фактора роста и основного мозгового нейротрофического фактора. **Заключение.** Изучение процессов ремоделирования сосудистой сети и нейропротекции важно не только при обширных скелетных и черепно-мозговых травмах, но и при относительно локальной травме – переломе костей черепа в области орбиты.

**Ключевые слова:** перелом верхней челюсти, ангиогенные факторы, нейротрофины

**Для цитирования:** Базарный В.В., Мандра Ю.В., Копенкин М.А. с соавт. Нарушение баланса ангиогенных и нейрогенных полипептидов ротовой жидкости при переломах верхней челюсти. Уральский медицинский журнал. 2023;22(1): 57-62. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-57-62>.

@ Базарный В.В., Мандра Ю.В., Копенкин М.А., Абдулкеримов Т.Х., Максимова А.Ю., Полушина Л.Г., 2023  
@ Bazarnyi V.V., Mandra Yu.V., Kopenkin M.A., Abdulkherimov T.Kh., Maximova A.Yu., Polushina L.G., 2023

**IMPAIRMENT OF THE BALANCE OF ANGIOGENIC AND NEUROGENIC POLYPEPTIDES OF THE ORAL FLUID IN FRACTURES OF THE MAXILLA**V. V. Bazarnyi<sup>1</sup>, Yu. V. Mandra<sup>2</sup>, M. A. Kopenkin<sup>3</sup>, T. Kh. Abdulkerimov<sup>4</sup>, A. Yu. Maximova<sup>5</sup>, L. G. Polushina<sup>6</sup>

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

<sup>1</sup>vlad-bazarny@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571><sup>2</sup>jmandra@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8439-3272><sup>3</sup>maximkopenkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6092-3734><sup>4</sup>tabdulkerimov05@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2295-0333><sup>5</sup>oreshek92@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8412-4315><sup>6</sup>polushina-larisa@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4921-7222>**Abstract**

**Introduction.** Fractures of the maxilla are characterized by such features as the close location of vital anatomical structures, the visual organ, as well as the aesthetic importance of this area of the face and the presence of risk of serious complications. **The aim of the work** was to estimate the level of angiogenic factors in the oral fluid: vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), vascular endothelial growth factor D (VEGF-D), placental growth factor (PIGF), platelet-derived growth factor BB (PDGF-BB) (VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB) and neurotrophins: nerve growth factor (NGFb) and basic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in orbital maxilla fractures. **Materials and methods.** A single-center, open-label, prospective case-control study was conducted in which 10 patients an upper jaw fracture of the maxilla (study group) and 10 practically healthy volunteers (comparison group) were examined. Along with clinical-instrumental and laboratory examination, patients were also examined for the content of VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB, NGFb and BDNF in oral fluid by multiparametric fluorescent analysis with magnetic microspheres (xMAP technology, Luminex 200, USA). **Results.** The content of VEGF-A, VEGF-D, NGFb did not differ significantly between trauma patients and healthy practically volunteers. The content of PIGF-1 and PDGF-BB was markedly elevated in maxillary fracture, with the latter concentration being 12-fold higher than in the comparison group. **Discussion.** The results suggest that such injuries are accompanied by an imbalance of angiogenic and neurogenic polypeptides, manifested by increased levels of placental growth factor, platelet-derived growth factor and basic brain-derived neurotrophic factor. **Conclusions.** The study of the vascular remodeling and neuroprotection is important not only for extensive skeletal and craniocerebral trauma, but also for relatively local trauma – skull bone fracture in the orbit.

**Keywords:** fracture of the maxilla, angiogenic factors, neurotrophins

**For citation:**

Bazarnyi VV, Mandra YuV, Kopenkin MA et al. Impairment of the balance of angiogenic and neurogenic polypeptides of the oral fluid in fractures of the maxilla. Ural medical journal 2023;22(1): 57-62. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-57-62>

**ВВЕДЕНИЕ**

Травматические повреждения челюстно-лицевой области составляют от 6 до 16 % всех травм. Наиболее часто среди них встречаются переломы средней трети лица. Эпидемиологические особенности таких травм значительно варьируют и зависят от региона, социально-экономического статуса, пола, возраста пациентов и других факторов [1–5]. Переломы верхней челюсти в области орбиты характеризуются такими особенностями, как близкое расположение жизненно важных анатомических структур, органа зрения, а также эстетической значимостью данной зоны лица и наличием рисков развития серьезных осложнений. Указанные обстоятельства формируют необходимость в высокой степени прецизионности работы хирурга, а также индивидуального подхода к лечению данных больных [6, 7].

Совершенствование консервативных и хирургических методов лечения, в том числе с применением реконструктивных аддитивных технологий, предполагает глубокое понимание механизмов

нарушения регуляции гомеостаза в результате травмы, что определило актуальность данного исследования. Известно, что реакция организма на травму, течение посттравматического периода и вероятность развития осложнений определяются сложным комплексом факторов, к которым относятся, в частности, состояние иммунореактивности, микроциркуляции, механизмы нейропротекции и другие [8, 9]. Однако многочисленные ранее выполненные исследования были посвящены преимущественно тяжелой скелетной травме, а нарушению гомеостатических механизмов при обширных травмах легкой степени тяжести уделялось меньше внимания. Между тем активное развитие в последние годы методов неинвазивной диагностики, в частности исследование ротовой жидкости (РЖ) и буккального эпителия, расширило возможности поиска биомаркеров повреждения и восстановления тканей [10] и патофизиологической оценки роли различных регуляторных пептидов.

**Цель исследования** – оценить уровень ангиогенных факторов в ротовой жидкости: фактора

роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактора роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), плацентарного фактора роста (PIGF), тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), и нейротрофинов: фактора роста нервов (NGFb) и основного мозгового нейротрофического фактора (BDNF) при переломах верхней челюсти в области орбиты.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровом, открытом, проспективном исследовании типа «случай – контроль» было обследовано 10 пациентов с переломом верхней челюсти в области нижней стенки орбиты (основная группа) и 10 практически здоровых добровольцев (группа сравнения). Средний возраст обследованных в обеих группах составил 18–45 лет (Me 36 лет (31; 41)), преобладали мужчины (90 %). В группе сравнения средний возраст составлял 25–47 лет (Me 33 года (28; 37)), преобладали мужчины (70 %). Половозрастных различий между основной группой и группой сравнения не отмечено.

Диагноз был подтвержден с использованием «золотого стандарта» лучевой диагностики для больных данной группы, каковым является компьютерная томография. Она позволяет получить достаточную визуализацию в трех различных плоскостях (фронтальная, сагиттальная, аксиальная) и на этом основании оценить протяженность зоны повреждения, направление и углы смещения отломков.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 45 лет, наличие костного дефекта средней зоны лицевого скелета (костные стенки орбиты), наличие показаний к хирургическому лечению, согласие пациента на оперативное вмешательство, отсутствие в анамнезе тяжелой соматической патологии в стадии суб- и декомпенсации.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 45 лет, отказ от оперативного вмешательства, наличие костного дефекта средней зоны лицевого скелета без значимых смещений, отсутствие показаний к хирургическому лечению, наличие сахарного диабета 1, 2 типов в стадии суб- и декомпенсации; наличие в анамнезе тяжелой соматической патологии в стадии суб- и декомпенсации.

Всем пациентам было выполнено клинико-инструментальное и лабораторное исследование, предусмотренное протоколом, принятым в клинике ЛОР болезней Уральского государственного университета. Кроме того, у пациентов определяли содержание VEGF-A, VEGF-D, PIGF, PDGF-BB, NGFb и BDNF в РЖ, полученной через сутки после травмы, методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) с использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine/ и ProcartaPlex Simplex Human Growth Factor (Invitrogen, USA) согласно протоколу производителя.

Данная технология подобна ELISA [11], когда используются пары соответствующих антител для идентификации исследуемого белка. В ней используются магнитные частицы диаметром 6,45 мкм, окрашенные красным и инфракрасным флуорофорами, несущие на себе специфические антитела. Данный комплекс визуализируется с по-

мощью биотинилированных антител и стрептавидин-R-фикоэритрина (RPE) и идентифицируется системой Luminex. Методика включала инкубацию 25 мкл РЖ со смесью специально подготовленных магнитных микросфер в 96-луночном плоскодонном планшете. После ряда промывок моющим раствором на магните в каждую лунку добавляли смесь детектирующих антител, специфичных для исследуемых цитокинов, и RPE. Для обнаружения магнитных частиц с помощью Luminex 200 использовалось два лазера: репортный лазер – зеленый с длиной волны 534 нм, классификационный лазер – красный с длиной волны 635 нм. Красный лазер использовался для различий спектральной сигнатуры, зеленый – для определения интенсивности флуоресценции RPE, которое пропорционально количеству белка, присутствующего в образце. Концентрацию каждого цитокина подсчитывали на основе средней интенсивности флуоресценции частиц (MFI) с использованием программного обеспечения xPONENT и ProcartaPlex.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на основании принципов вариационной статистики. Для проверки распределения выборки использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Гипотеза о том, что распределения нормальны, отвергнута, поэтому при обработке данных использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Результаты лабораторных исследований представлены как медиана, 25-й; 75-й квартиль – Me (Q1; Q3), значения приводятся в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Helsinki, 2000). От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования, его новизна, допустимость и приемлемость были одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ от 16.12.2018 (протокол № 10).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с переломами верхней челюсти (основная группа) имели локализацию перелома преимущественно в области нижней стенки глазницы (65 %), а также стенки глазницы и скуло-орбитального комплекса. Их причинами были в основном дорожно-транспортные происшествия (28,4 %) и травмы криминального характера (46,8 %). Основные жалобы при поступлении: боль, отек в области глаза, диплопия.

Результаты определения факторов роста, участвующих в регуляции неоангиогенеза, и нейротрофинов приведены в табл. 1.

Уровни VEGF-A, VEGF-D, NGFb существенно не различались между травмированными пациентами и практически здоровыми добровольцами. Содержание других факторов, PIGF-1 и PDGF-BB, существенно повышалось при переломе верхней челюсти, причем концентрация последнего была в 12 раз выше, чем в группе сравнения. Хотя мы не обнаружили существенного изменения концен-

Концентрация ангиогенных факторов и нейротрофинов в РЖ

Показатели	Me (Q1; Q3)		p
	Основная группа (n = 10)	Группа сравнения (n = 10)	
VEGF-A, pg/ml	119,7 (74,3–160,8)	179,0 (141,0–23,2)	P > 0,05
VEGF-D, pg/ml	0,1 (0–3,6)	0,1 (0–3,2)	P > 0,05
PIGF-1, pg/ml	187,5 (143,6–246,5)	0	P < 0,05
PDGF-BB, pg/ml	288,9 (189,9–363,0)	24,4 (6,6– 6,7)	P < 0,05
NGFb, pg/ml	55,1 (32,4–83,4)	38,4 (17,6–40,5)	P > 0,05
BDNF, pg/ml	419,2 (302,8–658,8)	0,1 (0–11,5)	P < 0,05

трации VEGF-A после перелома верхней челюсти, следует отметить, что соотношение VEGF-A/PDGF-BB, которое получают путем деления содержания VEGF-A на PDGF-BB в РЖ, в норме составляет в среднем 7,3, а у пациентов основной группы – 0,4 (p < 0,05).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Интересно отметить, что, несмотря на отсутствие существенных различий в содержании VEGF-A, VEGF-D, NGFb между исследованными группами, именно эти факторы в значительной степени отвечают за неоангиогенез и играют важную роль в васкуляризации кости, в том числе при повреждении [12–18]. Возможно, данный факт связан с незначительным объемом и массой повреждения костной ткани, а факторы роста эндотелия сосудов и нервов не относятся к «быстрым» реактантам в ответ на «острую» травму. Можно полагать, что это отражает способность тромбоцитарного фактора роста BB при экстремальных воздействиях участвовать в интеграции ангиогенеза и остеогенеза через регуляцию образования сосудов типа H (названных так из-за высокой экспрессии эндомуцина и CD31), которые, как предполагают, обладают способностью индуцировать образование кости [19–21].

Изучаемые ангиогенные факторы обладают не только «самостоятельными» эффектами, но и находятся в тесной взаимосвязи друг с другом. Полученные данные свидетельствуют о наличии дисбаланса ангиогенных факторов РЖ при травматическом повреждении костей лицевого черепа и соответствуют описанным тесным взаимодействиям PDGF-BB и VEGF-A в регуляции индуцированного ангиогенеза [22]. Соотношение VEGF-A/PDGF-BB говорит о том, что индукция ангиогенеза зависит не только от конкретного количества VEGF, но и от относительного уровня экспрессии VEGF и PDGF-BB [23].

Патогенетическое значение заметного повышения уровня PIGF в изучаемой клинической ситуации трудно объяснить, так как считается, что данный фактор избирательно участвует в патологическом ангиогенезе, например, при опухолях, ишемических и воспалительных процессах [24–28].

Кроме того, на основании ранее полученных результатов при исследовании биожидкостей, в частности РЖ, следует рассчитывать содержание аналита на концентрацию общего белка [29, 30].

Увеличение содержания BDNF, который наряду с фактором роста нервов считается одним из основных маркеров аксонального повреждения, в РЖ, скорее всего, следует связать с повреждением головного мозга, неизбежным при травме костей лица. Некоторые авторы расценивают данный факт не только как симптом повреждения нервной ткани, но и как механизм нейропротекции [31, 32].

Исследованные маркеры ротовой жидкости пока несут статус исследовательских параметров. Референтные значения отсутствуют, поэтому с нормативными значениями полученные результаты не сравнивали. По данным литературы содержание изученных маркеров варьирует в широком диапазоне. Например, средняя концентрация VEGF-A в ротовой жидкости колеблется от 193 до 5925 pg/ml [33–36].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании было проведено однократное определение уровня слюварных биомаркеров в раннем периоде после перелома костей средней зоны лица в области орбиты. Результаты свидетельствуют о том, что такие травмы сопровождаются нарушением баланса ангиогенных и нейрогенных полипептидов, проявляющемся в повышении уровня плацентарного фактора роста, тромбоцитарного фактора роста и основного мозгового нейротрофического фактора. Изменение соотношения различных регуляторов ангиогенеза позволяет предположить нарушение механизма регуляции микроциркуляции и неоангиогенеза при лицевой травме.

Несмотря на то, что проведенное исследование было пилотным и требует дальнейшего продолжения, мы полагаем, что изучение молекулярных механизмов ремоделирования сосудистой сети и нейропротекции важны не только при обширных скелетно-черепно-мозговых травмах, но и при достаточно распространенных травматических повреждениях лицевого скелета, переломе костей черепа в области орбиты. Эти травмы не являются обширными и тяжелыми, но, как установлено в данном исследовании, вызывают такие патологические реакции, как аксональное повреждение и нарушение неоангиогенеза.

Понимание закономерностей и механизмов травм, связанных с переломами орбиты, может помочь в разработке стандартизированных протоколов лечения для всех хирургических специальностей.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ramos JC, de Almeida MLD, de Alencar YCG et al. Epidemiological study of bucomaxillofacial trauma in a Paraíba reference hospital. *Rev Col Bras Cir* 2018;45(6):e1978. <http://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181978>.
2. Amin D, Al-Mulki K, Henriquez OA et al. Review of orbital fractures in an urban level I Trauma Center. *Cranio-maxillofacial Trauma Reconstr* 2020;13(3):174–179. <http://doi.org/10.1177/1943387520924515>.
3. Ghosh R, Gopalkrishnan K. Facial Fractures. *J Craniofac Surg* 2018;29(4):e334–e340. <http://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004269>.
4. Ahmad WMAW, Noor NFM, Shaari R et al. The most common relationship of a midface fracture in maxillofacial trauma study. *J Craniofac Surg* 2021;32(4):1500–1503. <http://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007435>.
5. Secanho MS, Neto BFM, Mazzoni LP et al. Facial fractures related to soccer. *J Craniofac Surg* 2021;32(4):1636–1638. <http://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007575>.
6. Jones CM, Schmalbach CE. Zygomaticomaxillary fractures. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2022;30(1):47–61. <http://doi.org/10.1016/j.fsc.2021.08.004>.
7. Wang HD, Dillon J. Contemporary management of zygomaticomaxillary complex fractures. *Semin Plast Surg* 2021;35(4):256–262. <http://doi.org/10.1055/s-0041-1735812>.
8. Матчин А.А., Носов Е.В., Кириакиди С.Х. Морфофункциональная оценка реорганизации нонапептидергических гипоталамических нейросекреторных центров при экспериментальных переломах нижней челюсти. *Морфология* 2020;157(2–3):137. Matchin AA, Nosov EV, Kiriakidi SH. Morpho-functional assessment of the reorganization of nonapeptidergic hypothalamic neurosecretory centers in experimental fractures of the lower jaw. *Morphology* 2020;157(2–3):137. (In Russ.).
9. Паскова Е.В., Маркелова Е.В., Голицына А.А. с соавт. Патогенетическое обоснование применения рекомбинантных интерлейкинов у пациентов с переломами челюсти с целью профилактики посттравматического остеомиелита. *Российский иммунологический журнал* 2021;24(1):133–140. <http://doi.org/10.46235/1028-7221-979-PRF>. Paskova EV, Markelova EV, Golitsyna AA et al. Pathogenetic rationale for usage of recombinant interleukins in the patients with mandibular fractures to prevent post-traumatic osteomyelitis. *Russian Journal of Immunology* 2021;24(1):133–140. (In Russ.) <http://doi.org/10.46235/1028-7221-979-PRF>.
10. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю. с соавт. Патогенетическое обоснование новых подходов к оценке состояния тканей полости рта при хроническом генерализованном пародонтите. *Терапевтическая стоматология* 2018;14(4):14–18. <http://doi.org/10.18481/2077-7566-2018-14-4-14-18>. Bazarnyy VV, Polushina LG, Maksimova AY et al. Pathogenetic justification of new approaches to the assessment of the state of oral cavity in chronic generalized parodontitis. *Actual problems in dentistry* 2018;14(4):14–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2018-14-4-14-18>.
11. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol* 1972;109(1):129–135.
12. Filipowska J, Tomaszewski KA, Niedźwiedzki Ł et al. The role of vasculature in bone development, regeneration and proper systemic functioning. *Angiogenesis* 2017;20(3):291–302. <http://doi.org/10.1007/s10456-017-9541-1>.
13. Barabaschi GD, Manoharan V, Li Q, Bertassoni LE. Engineering pre-vascularized scaffolds for bone regeneration. *Adv Exp Med Biol* 2015;881:79–94. [http://doi.org/10.1007/978-3-319-22345-2\\_5](http://doi.org/10.1007/978-3-319-22345-2_5).
14. Lee EJ, Jain M, Alimperti S. Bone microvasculature: stimulus for tissue function and regeneration. *Tissue Eng Part B Rev* 2021;27(4):313–329. <http://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0154>.
15. Diomedea F, Marconi GD, Fonticoli L et al. Functional relationship between osteogenesis and angiogenesis in tissue regeneration. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3242. <http://doi.org/10.3390/ijms21093242>.
16. Pulcini S, Merolle L, Marraccini C et al. Apheresis platelet rich-plasma for regenerative medicine: an in vitro study on osteogenic potential. *Int J Mol Sci* 2021;22(16):8764. <http://doi.org/10.3390/ijms22168764>.
17. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(7):390–398. <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.80>.
18. Lazarovici P, Lahiani A, Ginberg G et al. Nerve growth factor-induced angiogenesis: 1. Endothelial cell tube formation assay. *Methods Mol Biol* 2018;1727:239–250. [http://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6\\_18](http://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_18).
19. Peng Y, Wu S, Li Y, Crane JL. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling. *Theranostics* 2020;10(1):426–436. <http://doi.org/10.7150/thno.34126>.
20. Shen Z, Chen Z, Li Z et al. Total Flavonoids of rhizoma drynariae enhances angiogenic-osteogenic coupling during distraction osteogenesis by promoting type H vessel formation through PDGF-BB/PDGFR-β instead of HIF-1α/VEGF axis. *Front Pharmacol* 2020;11:503524. <http://doi.org/10.3389/fphar.2020.503524>.
21. Zhang J, Pan J, Jing W. Motivating role of type H vessels in bone regeneration. *Cell Prolif* 2020;53(9):e12874. <http://doi.org/10.1111/cpr.12874>.
22. Gianni-Barrera R, Butschkau A, Uccelli A et al. PDGF-BB regulates splitting angiogenesis in skeletal muscle by limiting VEGF-induced endothelial proliferation. *Angiogenesis* 2018;21(4):883–900. <http://doi.org/10.1007/s10456-018-9634-5>.
23. Banfi A, von Degenfeld G, Gianni-Barrera R et al. Therapeutic angiogenesis due to balanced single-vector delivery of VEGF and PDGF-BB. *FASEB J* 2012;26(6):2486–2497. <http://doi.org/10.1096/fj.11-197400>.
24. Macarulla T, Montagut C, Sánchez-Martin FJ et al. The role of PIGF blockade in the treatment of colorectal cancer: overcoming the pitfalls. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(1):15–22. <http://doi.org/10.1080/14712598.2020>.
25. Kankanamalage OM, Zhou Q, Li X. Understanding the pathogenesis of gestational hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:653407. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.653407>.
26. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med* 2012;44(1):1–9. <http://doi.org/10.3858/emmm.2012.44.1.025>.
27. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies. *Genes Cancer* 2011;2(12):1097–1105. <http://doi.org/10.1177/1947601911423031>.

28. Mariotti V, Fiorotto R, Cadamuro M et al. New insights on the role of vascular endothelial growth factor in biliary pathophysiology. *JHEP Rep* 2021;3(3):100251. <http://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100251>.
29. Базарный В.В., Копенкин М.А. Клиническая ценность определения белка в перикардиальной жидкости. *Лабораторная служба* 2022;11(1):58–60. <http://doi.org/10.17116/labs20221101158>.
- Bazarnyj VV, Kopenkin MA. Clinical value of protein determination in pericardial fluid. *Laboratory Service = Laboratornaja sluzhba* 2022;11(1):58–60 (In Russ.) <http://doi.org/10.17116/labs20221101158>.
30. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Ваневская Е.А. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент. *Российский иммунологический журнал* 2014;8(3–17):769–771.
- Bazarnyj VV, Polushina LG, Vanevskaja EA. Immunoassay of oral fluid as a potential diagnostic tool. *Russian Journal of Immunology* 2014;8(3–17):769–771. (In Russ.).
31. Gustafsson D, Klang A, Thams S, Rostami E. The role of BDNF in experimental and clinical traumatic brain injury. *Int J Mol Sci* 2021;22(7):3582. <http://doi.org/10.3390/ijms22073582>.
32. Rostami E, Krueger F, Plantman S et al. Alteration in BDNF and its receptors, full-length and truncated TrkB and p75(NTR) following penetrating traumatic brain injury. *Brain Res* 2014;1542:195–205. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.10.047>.
33. Wu YC, Ning L, Tu YK et al. Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population. *J Formos Med Assoc* 2018;117(9):841–848. <http://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.10.004>.
34. Şaştım ÇY, Gürsoy M, Könenen E et al. Salivary and serum markers of angiogenesis in periodontitis in relation to smoking. *Clin Oral Investig* 2021;25(3):1117–1126. <http://doi.org/10.1007/s00784-020-03411-4>.
35. Upile T, Jerjes W, Kafas P et al. Salivary VEGF: a non-invasive angiogenic and lymphangiogenic proxy in head and neck cancer prognostication. *Int Arch Med* 2009;2(1):12. <http://doi.org/10.1186/1755-7682-2-12>.
36. Polz-Dacewicz M, Strycharz-Dudziak M, Dworzański J et al. Salivary and serum IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV infections. *Infect Agent Cancer* 2016;11:45. <http://doi.org/10.1186/s13027-016-0093-6>.

**Сведения об авторах:**

Владимир Викторович Базарный – доктор медицинских наук, профессор;  
Юлия Владимировна Мандра – доктор медицинских наук, профессор;  
Максим Александрович Копенкин;  
Тимур Хийирович Абдулкеримов;  
Арина Юрьевна Максимова – кандидат медицинских наук;  
Лариса Георгиевна Полушина – кандидат медицинских наук

**Information about the authors**

Vladimir V. Bazarnyi – Doctor of Science (Medicine), Professor;  
Julija V. Mandra – Doctor of Science (Medicine), Professor;  
Maksim A. Kopenkin;  
Timur Kh. Abdulkereimov;  
Arina Yu. Maximova – Ph.D. in medicine;  
Larisa G. Polushina – Ph.D. in medicine

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflicts of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Работа выполнена за счет средств государственного задания на научно-исследовательскую работу «Предикторы старения в полости рта и возможность их использования для персонализации стоматологического лечения». Регистрационный номер 121032300110-4 от 23.03.2021.  
**Funding source.** The work was carried out at the expense of the state task for the research work "Predictors of aging in the oral cavity and the possibility of their use for the personalization of dental treatment". Registration number 121032300110-4 from 23.03.2021.

**Этическая экспертиза.** Дизайн исследования, его новизна, допустимость и приемлемость были одобрены на заседании локального этического комитета ФГБУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ от 16.12.2018 (протокол № 10).

**Ethics approval.** The study design, its novelty, admissibility, and acceptability were approved at the meeting of the local ethical committee of the Ural State Medical University from 16.12.2018 (№ 10).

**Информированное согласие** на участие в исследовании получено у всех пациентов.

**Informed consent** to participate in the study was obtained from all patients.

Статья поступила в редакцию 01.07.2022; одобрена после рецензирования 08.09.2022; принята к публикации 06.02.2023.

The article was submitted 01.07.2022; approved after reviewing 08.09.2022; accepted for publication 06.02.2023.