

## ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У СЛИНІ ПРИ АЛЬВЕОЛІТАХ ПІСЛЯ АТИПОВОГО ВИДАЛЕННЯ ЗУБІВ МУДРОСТІ

**Вступ.** Поширеним запальним ускладненням після операції з атипového видалення зуба мудрості є альвеоліт (локальний остейт), який трапляється в 14–35 % випадків таких операцій. Оперативне втручання та вогнище інфекції відіграють роль патогенетичних чинників у розвитку альвеоліту. Для оцінки ефективності профілактики та лікування цього ускладнення запропоновано комплекс лабораторних показників, які відображають перебіг запалення. Водночас інформації щодо вмісту ключових прозапальних цитокінів місцевого значення є недостатньо.

**Мета дослідження** – дослідити вміст інтерлейкіну 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну 6 (IL-6) в слині пацієнтів після атипového видалення зубів мудрості.

**Методи дослідження.** Проведено клінічне та лабораторне обстеження хворих на альвеоліт після операції з видалення зуба мудрості. Концентрацію IL-1 $\beta$  та IL-6 визначали методом імуноферментного аналізу.

**Результати й обговорення.** Концентрація IL-1 $\beta$  у слині пацієнтів до проведення оперативного втручання з видалення ретинованого зуба була вірогідно в 11,6 разів вищою, а концентрація IL-6 – у 13 разів більшою порівняно з показником у здорових осіб. На 3-й день після операції рівень IL-1 $\beta$  зріс у 6,7 разів, а IL-6 – в 1,6 разів порівняно з доопераційним показником. На 7-й день після операції вміст IL-1 $\beta$  знизився у 3,6 разів, а IL-6 – у 2 рази порівняно з показником на 3-й день, однак залишався вищим порівняно з показником до операції та порівняно з контролем.

**Висновки.** У пацієнтів з ретинованими 8 зубами виявлено підвищений рівень прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  та IL-6 у слині, що свідчить про наявність хронічного запалення. Після видалення зуба мудрості спостерігали значне зростання концентрації досліджуваних цитокінів у слині, що вказує на активацію моноцитарно-макрофагальної системи. На основі комплексної оцінки клінічного стану і дослідження цитокінів встановили, що рівень IL-1 $\beta$  та IL-6 в слині значно збільшується у хворих на альвеоліт (локальний остейт).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: альвеоліт; інтерлейкін 1 $\beta$ ; інтерлейкін 6; атипове видалення зуба мудрості.

ВСТУП. Найпоширенішою операцією в хірургічній стоматології є видалення зуба. За нормальних фізіологічних умов після екстракції зуба через добу біль відсутній, лунка загоюється кілька днів. Одним із запальних ускладнень після таких операцій є альвеоліт (локальний остейт), що супроводжується болем у лунці з іррадіацією та частковим або повним розпадом кров'яного згустку [1, 2]. При відсутності згустку відбувається інфікування рани, при цьому також сповільнюються репаративні процеси. Альвеоліт розвивається у 2–3 % випадків після простого видалення зубів і у 20 % пацієнтів після атипového видалення. Дані літератури свідчать про зростання частоти цього ускладнення в хірургічній стоматологічній практиці, особливо після атипového видалення [3, 4].

© О. М. Трускавецький, В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, 2022.

У 35–50 % працездатного населення трапляються ретенція і дистопія зубів мудрості та пов'язані з ними запальні й пухлиноподібні ускладнення [5–7]. В основному це стосується нижніх третіх молярів, які мають характерне топографо-анатомічне розташування в тілі щелепи і виявляють тенденцію до пізнього та повільного прорізування. Серед дистопованих нижніх третіх молярів 66 % є напівпрорізаними, що призводить і до гнійно-запальних процесів у прилеглих м'яких тканинах, і до хронічного запалення у кістковій тканині [8].

Багато авторів відзначає складність, травматичність і тривалість видалення зубів мудрості, що в післяопераційний період значно підвищує ризик розвитку таких ускладнень, як альвеоліт, кровотеча, рефлекторна запальна контрактура жувальних м'язів, ушкодження чут-

ливих нервів та ін. Запальні ускладнення в післяопераційний період у таких пацієнтів виникають у 14–35 % випадків [9, 10].

З іншого боку, оперативне втручання відіграє роль патогенетичного чинника травматичного характеру, що викликає розвиток запального процесу в ротовій порожнині [11]. Перебіг запальної реакції має декілька етапів, на кожному з яких основну роль відіграють медіатори запалення (гістамін, кініні, простагландини, цитокіни), активне вивільнення яких відбувається у відповідь на дію травмувального агента, їх вплив зумовлює появу таких основних симптомів, як біль, набряк та гіперемія м'яких тканин [12]. Тому для оцінки ефективності профілактики та лікування альвеоліту запропоновано комплекс лабораторних (лейкоцитарний індекс інтоксикації, імунний статус) і біохімічних (С-реактивний білок, фібриноген, альбумін) показників [13], які відображають перебіг запалення. Водночас інформації щодо вмісту ключових прозапальних цитокінів місцевого значення є недостатньо [14–16].

Мета дослідження – дослідити вміст інтерлейкіну 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну 6 (IL-6) в слині пацієнтів після атипичного видалення зубів мудрості.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Проведено клініко-лабораторне обстеження 25 пацієнтів (52 % жінок, 48 % чоловіків), у яких після планового видалення ретинуваних 8 зубів розвинулось таке ускладнення, як альвеоліт. Середній вік хворих становив від 18 до 50 років. Було також обстежено 20 практично здорових осіб, які ввійшли до контрольної групи. Збір слини проводили перед видаленням зуба при госпіталізації хворого, на 3-й та 7-й дні після операції. Вміст інтерлейкінів (IL-1 $\beta$ , IL-6) у слині визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми "Diaclon" (Франція) [17]. Результати представляли як середнє арифметичне (M) і стандартну похибку середнього арифметичного (m) [18].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У результаті досліджень встановлено значні вірогідні відмінності між рівнями цитокінів у слині практично здорових осіб і хворих на альвеолярний остейт (табл.).

Концентрація інтерлейкіну 1 $\beta$  у слині пацієнтів до проведення оперативного втручання з видалення ретинованого зуба була вірогідно в 11,6 раза вищою, а концентрація інтерлейкіну 6 – у 13 разів більшою порівняно з показником у здорових осіб. Інтерлейкіни 1 $\beta$  та 6 належать до групи прозапальних цитокінів. Інтерлейкін 1 $\beta$  є цитокіном, який запускає генералізований запальний процес і свідчить про активацію клітин моноцитарно-макрофагального ряду. Інтерлейкін 6 має плейотропні властивості, регулює імунну відповідь, є індуктором фінішного етапу диференціювання макрофагів і В-лімфоцитів [19–21]. Високий вміст цих цитокінів у слині осіб з ретинуваними зубами мудрості свідчить про наявність хронічного запалення [8].

У групі хворих на альвеоліт на 3-й день після видалення зуба концентрація IL-1 $\beta$  була в 77 разів вищою, а концентрація IL-6 – у 20 разів більшою порівняно з показником у контрольній групі. На 3-й день після операції рівень IL-1 $\beta$  зріс у 6,7 раза, а IL-6 – в 1,6 раза порівняно з доопераційним показником. Головними прозапальними цитокінами вважають інтерлейкін 1 $\beta$  і фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , які мають в основному моноцитано-макрофагальне походження, регулюють активність уродженого імунітету, стимулюють розвиток місцевої запальної реакції [17].

На 7-й день після оперативного втручання у групі хворих зменшувалися клінічні прояви альвеоліту і ми спостерігали також зниження концентрації досліджуваних цитокінів у слині. Вміст IL-1 $\beta$  знизився у 3,6 раза, а IL-6 – у 2 рази порівняно з показником на 3-й день, однак залишався вищим порівняно з показником до операції та порівняно з контролем.

Таблиця – Концентрація цитокінів у слині хворих на альвеолярний остейт

Група обстежених	Досліджувані цитокіни, пг/мл	
	інтерлейкін 1 $\beta$	інтерлейкін 6
Контрольна група (n=20)	5,0 $\pm$ 0,4	6,0 $\pm$ 0,4
Пацієнти перед оперативним втручанням (n=25)	58,3 $\pm$ 2,3 p $\leq$ 0,05	78,2 $\pm$ 4,2 p $\leq$ 0,05
Хворі на альвеоліт на 3-й день після видалення зуба (n=25)	389,4 $\pm$ 10,1 p $\leq$ 0,05	125,3 $\pm$ 9,4 p $\leq$ 0,05
Хворі на альвеоліт на 7-й день після видалення зуба (n=25)	106,3 $\pm$ 2,4 p $\leq$ 0,05	58,9 $\pm$ 4,3 p $\leq$ 0,05

Примітка. p – вірогідність відмінності показників порівняно з контрольною групою.

Таким чином, було встановлено взаємозв'язок між концентрацією прозапальних цитокінів та клінічним перебігом альвеолярного остеїту. З'ясовано, що концентрація IL-1 $\beta$  та IL-6 є чутливим показником запальної реакції. Відомо, що при альвеоліті основними етіологічними чинниками у виникненні даного ускладнення є мікробний фактор (вогнище інфекції, яке розташоване в періапикальних тканинах) і травматичне видалення зуба [17, 22]. При цьому відбуваються деструкція згустку крові, нерідко – прогресування процесу, що розвинувся в лунці зуба до його видалення, та одночасно запуск системної запальної реакції організму на травму, активація неспецифічного імунного захисту. Досліджувані

цитокіни і є активаторами неспецифічного імунітету.

**ВИСНОВКИ.** У пацієнтів з ретинованими 8 зубами виявлено підвищений рівень прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  та IL-6 у слині, що свідчить про наявність хронічного запалення. Після видалення зуба мудрості спостерігали значне зростання концентрації досліджуваних прозапальних цитокінів у слині, що вказує на активацію моноцитарно-макрофагальної системи. На основі комплексної оцінки клінічного стану і дослідження цитокінів встановили, що рівень IL-1 $\beta$  та IL-6 в слині значно збільшується у хворих на альвеоліт (локальний остеїт).

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сучасні методи лікування альвеоліту / Н. Б. Кузняк, С. В. Ткачик, О. Л. Кушнір, С. І. Трифаненко // *Клініч. стоматологія*. – 2014. – № 4. – С. 45–48.
2. Рошка Ю. О. Альвеоліт: сучасний стан проблеми / Ю. О. Рошка, Я. В. Горицький, О. Ю. Гаген // *Клініч. стоматологія*. – 2014. – № 2. – С. 53–56.
3. Complications of third molar extraction: A retrospective study from a tertiary healthcare centre in Oman / N. Sayed, A. Bakathir, M. Pasha, S. Al-Sudairy // *Sultan Qaboos University Medical Journal*. – 2019. – No. 19 (3). – P. e230.
4. Complication in third molar extractions / V. Candotto, L. Oberli, F. Gabrione [et al.] // *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. – 2019. – No. 33, Suppl. 1. – P. 169–172.
5. Carvalho R. W. Assessment of factors associated with surgical difficulty during removal of impacted lower third molars / R. W. Carvalho, B. C. do Egito Vasconcelos // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2011. – **69** (11). – P. 2714–2721.
6. Deliverska E.G. Complications after extraction of impacted third molars-literature review / E. G. Deliverska, M. Petkova // *Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers*. – 2016. – **3**, No. 22. – P. 1202–1211.
7. Панькевич А. І. Диференційований підхід до операції атипичного видалення зубів мудрості / А. І. Панькевич, І. А. Колісник, А. М. Гоголь // *Укр. стомат. альм.* – 2019. – № 4. – С. 24–28.
8. Retained asymptomatic third molars and risk for second molar pathology / M. Nunn, M. Fish, R. Garcia [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2013. – **92** (12). – P. 1095–1099.
9. Multiple atrophies following tooth extraction / M. Ayhan, D. Senen, M. Gorgu [et al.] // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 2011. – **25**, No. 6. – P. 457–462.
10. Трифаненко С. І. Сучасні методи лікування альвеоліту щелеп. Огляд літератури / С. І. Трифаненко, Л. Г. Гринкевич // *Euro-American Scientific cooperation*. – 2016. – № 12. – С. 55.
11. Хомич Н. М. Інтерлейкіни як маркери запального процесу у післяопераційному періоді атипичного видалення нижніх третіх молярів / Н. М. Хомич, Р. З. Огоновський // *Буковин. мед. вісн.* – 2016. – **1**, № 77. – С. 173–175.
12. Inflammatory cytokine serum levels in sockets following extraction of teeth with apical periodontitis / M. F. Amin, R. Meidyawati, M. S. Djamil, B. S. Latief // *Journal of International Dental and Medical Research*. – 2019. – **12** (1). – P. 129–132.
13. Comparison of the C-reactive protein level and visual analog scale scores between piezosurgery and rotatory osteotomy in mandibular impacted third molar extraction. / L. Shetty, K. Gangwani, U. Londhe [et al.] // *Life*. – 2022. – **12** (6). – P. 923–930.
14. Efficacy differences of Queen's crepe-myrtle (*Lagerstroemia speciosa*) and aloe vera extract on the interleukin-6 and osteoblast levels in the healing process of alveolar osteitis / W. Bernadi, A. Hardianto, A. T. Yuza, E. Harlina // *Padjadjaran Journal of Dentistry*. – 2022. – **33** (2). – P. 109–116.
15. Incidence of alveolar osteitis after mandibular third molar surgery. Can inflammatory cytokines be identified locally? / H. Øyri, J. L. Jensen, P. Barkvoll [et al.] // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2021. – **79** (3). – P. 205–211.
16. Algayer E. C. Leukocyte and platelet-rich fibrin uses in third molar surgery / E. C. Algayer, F. V. Mioso, C. Thereza-Bussolaro // *Craniofacial Research Connection Journal*. – 2022. – No. **2** (1). – P. 52–61.
17. Лабораторна імунологія: навч. посіб. / [Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Г. Б. Лебедь та ін.]. – Львів : Магнолія, 2022. – 317 с.
18. Статистичний аналіз даних з пакетом STATISTICA / Т. Мамчич, А. Оленко, М. Осипчук, В. Шпортюк. – Дрогобич : Відродження, 2006. – 208 с.
19. Rakhshan V. Common risk factors of dry socket (alveolitis osteitis) following dental extraction: A brief narrative review / V. Rakhshan // *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2018. – **119** (5). – P. 407–411.
20. Гоцко Ю. М. Уміст інтерлейкінів у ротовій рідині пацієнтів, протезованих незнімними металокера-

мічними протезами / Ю. М. Гоцко Л. Є. Лаповець // Укр. стомат. альм. – 2018. – № 4. – С. 27–31.

21. Sudowe S. Zytokine regulieren Qualität der Immunantwort / S. Sudowe // *Allergo Journal*. – 2013. – 22, No. 3. – P. 166–167

22. Alomaym M. A. A. Necessity of antibiotics to reduce inflammatory complications after third molar extractions: A prospective study / M. A. A. Alomaym, M. F. M. Aldohan, I. F. Alkurdi // *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. – 2019. – 11 (Suppl. 1). – P. 13–22.

#### REFERENCES

1. Kuzniak, N.B., Tkachyk, S.V., Kushnir, O.L., & Tryfanenko, S.I. (2014). Modern methods of treatment of alveolitis. *Clinical Dentistry*, (4), 45-48 [in Ukrainian].
2. Roshka, Yu.O., Horytskyi, Ya.V., & Hahen, O.Yu. (2014). Alveolitis: current state of the problem. *Clinical Dentistry*, (2), 53-56 [in Ukrainian].
3. Sayed, N., Bakathir, A., Pasha, M., & Al-Sudairy, S. (2019). Complications of Third Molar Extraction: A retrospective study from a tertiary healthcare centre in Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 19 (3), e230.
4. Candotto, V., Oberti, L., Gabrione, F., Scarano, A., Rossi, D., & Romano, M. (2019). Complication in third molar extractions. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 33 (3 Suppl. 1), 169-172.
5. Carvalho, R.W., & do Egito Vasconcelos, B.C. (2011). Assessment of factors associated with surgical difficulty during removal of impacted lower third molars. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 69 (11), 2714-2721.
6. Deliverska, E.G., & Petkova, M. (2016). Complications after extraction of impacted third molars-literature review. *Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers*, 22 (3), 1202-1211.
7. Pankevych, A.I., Kolisnyk, I.A., & Hohol, A.M. (2019). Differentiated approach to the surgical extraction of wisdom teeth. *Ukrainian Dental Almanac*, (4), 24-28, 4, 24-28.
8. Nunn M., Fish M., & Garcia, R. (2013). Retained Asymptomatic third molars and risk for second molar pathology. *J. Dent. Res.*, 92 (12), 1095-1099.
9. Ayhan, M., Senen, D., & Gorgu M. (2011). Multiple atrophies following tooth extraction. *Aesthetic. Plast. Surg.*, 25 (6), 457-462.
10. Tryfanenko, S.I., & Hrynkevych, L.H. (2016). Current treatment of alveolitis jaws. Literature review. *Euro-American Scientific Cooperation*, 12, 55-61 [in Ukrainian].
11. Khomych, N.M., & Ohonovskyi, R.Z. (2016). Interleukins as a marker of inflammation of postoperative period of third molars surgery. *Buk. Med. Herald*, 20, 1 (77), 173-175 [in Ukrainian].
12. Amin, M.F., Meidyawati, R., Djamil, M.S., & Latief, B.S. (2019). Inflammatory cytokine serum levels in sockets following extraction of teeth with apical periodontitis. *Journal of International Dental and Medical Research*, 12 (1), 129-132.
13. Shetty, L., Gangwani, K., Londhe, U., Bharadwaj, S., Bakri, M. M. H., Alamoudi, A., ... & Testarelli, L. (2022). Comparison of the C-reactive protein level and visual analog scale scores between piezosurgery and rotatory osteotomy in mandibular impacted third molar extraction. *Life*, 12 (6), 923.
14. Bernadi, W., Hardianto, A., Yuza, A.T., & Harlina, E. (2021). Efficacy differences of Queen's crepe-myrtle (*Lagerstroemia speciosa*) and aloe vera extract on the interleukin-6 and osteoblast levels in the healing process of alveolar osteitis. *Padjadjaran Journal of Dentistry*, 33 (2), 109-116.
15. Øyri, H., Jensen, J.L., Barkvoll, P., Jonsdottir, O.H., Reseland, J., & Bjørnland, T. (2021). Incidence of alveolar osteitis after mandibular third molar surgery. Can inflammatory cytokines be identified locally? *Acta Odontologica Scandinavica*, 79 (3), 205-211.
16. Algayer, E.C., Mioso, F.V., & Thereza-Bussolaro, C. (2022). Leukocyte and platelet-rich fibrin uses in third molar surgery. *Craniofacial Research Connection Journal*, 2 (1), 52-61.
17. Lapovets, L.Ie., Akimova, V.M., Lebed, H.B. (2022). *Laboratorna imunohiia. Posibnyk*. Lviv: Magnoliia [in Ukrainian].
18. Mamchych, T., Olenko, M., Osypchuk, V., Shportuk A. (2006). *Statistical data analysis with the STATISTICA package*. Drohobych: Vidrodzhennia [in Ukrainian].
19. Rakhshan, V. (2018). Common risk factors of dry socket (alveolitis osteitis) following dental extraction: A brief narrative review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 119 (5), 407-411.
20. Hotsko, Yu.M., & Lapovets, L.Ye. (2018). The content of interleukins in oral fluid of patients with non-removable metal ceramic prostheses. *Ukrainian Dental Almanakh*, (4), 27-31 [in Ukrainian].
21. Sudowe, S. (2013). Zytokine regulieren Qualität der Immunantwort. *Allergo Journal*, 22 (3), 166-167.
22. Alomaym, A.A., Aldohan, M.F.M., & Alkurdi I.F. (2019). Necessity of antibiotics to reduce inflammatory complications after third molar extractions: A prospective study. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 11 (Suppl. 1), 13-22.

## CONTENT OF CYTOKINES IN SALIVA IN ALVEOLITES AFTER ATYPICAL REMOVAL OF WISDOM TEETH

### Summary

**Introduction.** A common inflammatory complication after an atypical wisdom tooth removal operation is alveolitis (local osteitis), which occurs in 14–35 % of such operations. Surgical intervention and the infection play the role of pathogenetic factors in the development of alveolitis. For the prevention and assessment of the effectiveness of the treatment of this complication, a set of laboratory indicators that reflect the course of inflammation is proposed. At the same time, there is not enough information about the content of key pro-inflammatory cytokines of local importance.

**The aim of the study** – to conduct a study of the content of interleukin 1  $\beta$  and interleukin 6 in the saliva of patients after atypical removal of wisdom teeth.

**Research Methods.** Clinical and laboratory examination of patients with alveolitis after wisdom tooth removal. The concentration of interleukins 1 $\beta$  and 6 was determined by ELISA.

**Results and Discussion.** The concentration of IL-1 $\beta$  in saliva in the group of patients before surgical intervention to remove the impacted tooth was probably 11.6 times higher, and the concentration of IL-6 was 13 times higher compared to the indicator in healthy individuals. After surgery, on the 3rd day, the level of interleukin IL-1 $\beta$  increased by 6.7 times, IL-6 – by 1.6 times compared to the preoperative level. On postoperative day 7, IL-1 $\beta$  decreased 3.6-fold and IL-6 decreased 2-fold compared to day 3, but remained higher compared to preoperative and control levels.

**Conclusions.** In patients with retained 8 teeth, an increased level of pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-6 in saliva was found, which indicates the presence of chronic inflammation. After the removal of the wisdom tooth, a significant increase in the concentration of the studied cytokines in saliva was found, which were indicators of activation of the monocyte-macrophage system. On the basis of a comprehensive assessment of the clinical condition and the study of cytokines, it was established that the level of IL-1 $\beta$  and IL-6 in saliva significantly increases in patients with alveolitis (local osteitis).

KEY WORDS: alveolitis; interleukin 1 $\beta$ ; interleukin 6; atypical tooth extraction.

Отримано 14.04.22

Адреса для листування: В. М. Акімова, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна, e-mail: viorikakimova@gmail.com.