

PARODONTITDA YALLIG'LANISH MEDIATORLARI VA MIKROSIRKULYATSIYA BUZILISHLARINING AHAMIYATI

Abdurahmonov Abdulaziz Qobiljonovich

Toshkent davlat tibbiyot universiteti stomatologiya yo'nalishi talabasi

Ilmiy rahbar: Boboqulova Dilnoza Turdiqulovna

Tibbiyot fanlari doktori

Annotatsiya.

Parodontit — tish tayanch apparatining surunkali yallig'lanishli, destruktiv va biologik jihatdan murakkab kasalligi bo'lib, uning markazida subgingival biofilmga javoban rivojlanadigan dizbiotik immun-yallig'lanish reaksiyasi turadi. Kasallikning patogenezida nafaqat bakterial kolonizatsiya, balki mezbon organizmning disbalanslashgan immun javobi, komplement tizimi faollashuvi, neytrofillar va mononuklear hujayralar vositasidagi sitokin kaskadi, matriks metalloproteinazalar induksiyasi, RANKL vositasidagi osteoklastogenez, shuningdek mikrotsirkulyatsiya va to'qima oksigenatsiyasining buzilishi hal qiluvchi o'rin egallaydi. Parodontal cho'ntakda yuzaga keladigan gipoksiya, oshgan tomir o'tkazuvchanligi, patologik angiogenez va oksidlovchi stress yallig'lanishni o'z-o'zini qo'llab-quvvatlovchi holatga o'tkazadi. Shu bois parodontitni oddiy lokal infeksiya sifatida emas, balki osteoimmun, mikroangiopatik va gipoksik komponentlarga ega bo'lgan ko'p bosqichli patofiziologik jarayon sifatida talqin qilish ilmiy va klinik jihatdan maqsadga muvofiqdir.

Kalit so'zlar: parodontit, IL-1 β , TNF- α , IL-6, mikrosirkulyatsiya, gipoksiya, HIF-1 α , VEGF, RANKL, oksidlovchi stress, MMP-8.

Abstract.

Periodontitis is a chronic inflammatory, destructive, and biologically complex disease of the tooth-supporting apparatus, whose core mechanism is a dysbiotic immunoinflammatory response developing in reaction to the subgingival biofilm. The pathogenesis of the disease is determined not only by bacterial colonization, but also by the dysregulated host immune response, activation of the complement system, a cytokine cascade mediated by neutrophils and mononuclear cells, induction of matrix metalloproteinases, RANKL-mediated osteoclastogenesis, as well as disturbances in microcirculation and tissue oxygenation. Hypoxia within the periodontal pocket, increased vascular permeability, pathological angiogenesis, and oxidative stress transform inflammation into a self-sustaining process. Therefore, it is scientifically and clinically appropriate to interpret periodontitis not as a simple local infection, but as a multistage pathophysiological process with osteoimmune, microangiopathic, and hypoxic components.

Keywords: periodontitis, IL-1 β , TNF- α , IL-6, microcirculation, hypoxia, HIF-1 α , VEGF, RANKL, oxidative stress, MMP-8.

Аннотация.

Пародонтит — это хроническое воспалительное, деструктивное и биологически сложное заболевание опорно-удерживающего аппарата зуба, в основе которого лежит дисбиотическая иммуновоспалительная реакция, развивающаяся в ответ на субгингивальную биоплёнку. В патогенезе заболевания решающую роль играют не только бактериальная колонизация, но и дисрегулированный иммунный ответ организма хозяина, активация системы комплемента, цитокиновый каскад, опосредованный нейтрофилами и мононуклеарными клетками, индукция матриксных металлопротеиназ, RANKL-опосредованный остеокластогенез, а также нарушения микроциркуляции и тканевой оксигенации. Гипоксия в пародонтальном кармане, повышенная сосудистая проницаемость, патологический ангиогенез и окислительный стресс переводят воспаление в самоподдерживающееся состояние. В связи с этим пародонтит целесообразно рассматривать не как простую локальную инфекцию, а как многоэтапный патофизиологический процесс, включающий остеоиммунные, микроангиопатические и гипоксические компоненты.

Ключевые слова: пародонтит, IL-1 β , TNF- α , IL-6, микроциркуляция, гипоксия, HIF-1 α , VEGF, RANKL, окислительный стресс, MMP-8.

Kirish

AAP/EFP 2018 klassifikatsiyasiga ko'ra, ilgari "surunkali" va "agressiv" deb ajratilgan shakllar yagona **periodontitis** kategoriyasiga birlashtirildi va endilikda kasallik **staging** hamda **grading** tamoyillari asosida baholanadi. Staging kasallikning og'irligi va davolash murakkabligini, grading esa biologik xususiyatlar, progressiya tezligi, kelgusidagi xavf va umumiy sog'liq bilan bog'liq nojo'ya oqibatlar ehtimolini aks ettiradi. Bu yondashuv parodontitning klinik ko'rinishi ortida chuqur patofiziologik mexanizmlar yotganini ko'rsatadi.

Zamonaviy qarashlarga ko'ra, parodontitning boshlovchi omili oddiy "ko'p bakteriya" emas, balki **dizbiotik biofilm** bo'lib, uning ichida *Porphyromonas gingivalis* singari "keystone pathogen"lar mezbon immunitetini o'zgartirib, komplement va Toll-like receptor signallarini o'z foydasiga yo'naltiradi. Natijada neytrofillar, makrofaglar va limfotsitlar jalb qilinadi, ammo himoya reaksiyasi sterilizatsiyalovchi emas, aksincha to'qima-destruktiv tus oladi. Shuning uchun periodontiumning yemirilishi ko'proq bakteriyaning to'g'ridan-to'g'ri sitotoksik ta'siri bilan emas, mezbon javobining patogen qayta dasturlanishi bilan izohlanadi.

Materiallar va usullar

Mazkur ilmiy-sharh matni uchun PubMed va PMC bazalaridagi review, original tadqiqot va konsensus hujjatlari tahlil qilindi. Qidiruvda “periodontitis inflammatory mediators”, “microcirculation”, “HIF-1 α ”, “VEGF”, “RANKL”, “MMP-8”, “oxidative stress”, “complement C3”, “neutrophils” kabi kalit soʻzlardan foydalanildi. Tanlovda patogenezni tushuntiruvchi va klinik ahamiyatga ega boʻlgan maqolalarga ustuvorlik berildi.

Yalligʻlanish mediatorlarining patofiziologik roli

Parodontitda yalligʻlanish mediatorlari orasida **IL-1 β** , **TNF- α** , **IL-6**, **IL-17**, shuningdek **PGE2** va proteolitik fermentlar markaziy oʻrin tutadi. IL-1 β ayniqsa muhim mediator boʻlib, u monotsit-makrofag tizimi, gingival fibroblastlar, periodontal ligament hujayralari va osteoblastlar tomonidan ishlab chiqarilishi mumkin; uning oshishi kollagen parchalanishini, osteoklast faollashuvini va suyak rezorbsiyasini kuchaytiradi. PubMeddagi sharh va klinik maʼlumotlar IL-1 β darajalari periodontitda oshishini, chuqur periodontal choʻntak va qonash bilan bogʻliqligini koʻrsatadi. Shu bilan birga IL-6 va TNF- α yalligʻlanishning davomiyligini taʼminlaydi, hujayra ichki NF- κ B signallarini kuchaytiradi va toʻqima destruksiyasini amplifikatsiya qiladi.

Muhimi, parodontit mediatorlari faqat lokal marker emas. Gingival krevikulyar suyuqlikda (GCF), soʻlakda va qisman sistem qon aylanishida aniqlanadigan IL-1 β , TNF- α va boshqa sitokinlar kasallikning biologik faolligini aks ettiradi. Shu sababli parodontitni “bakterial blyashka kasalligi” deb tor doirada baholash yetarli emas; u immunoregulyator, osteoimmun va qisman sistem yalligʻlanish komponentiga ega boʻlgan holatdir.

Mikrosirkulyatsiya buzilishlari va periodontal toʻqima gipoksiyasi

Parodontit patogenezida mikrotsirkulyatsiya buzilishi oddiy ikkilamchi hodisa emas, balki kasallikning chuqurlashuviga xizmat qiladigan faol mexanizmdir. Erta gingival yalligʻlanishda vazodilatatsiya va kapillyar tarmoqning kengayishi kuzatilsa, choʻzilgan yalligʻlanishda tomirlar arxitekturasini izdan chiqadi, oʻtkazuvchanlik ortadi, staz va toʻqima shishi rivojlanadi. Zoellner va hamkorlari gingivit hamda surunkali periodontitda mikrodamiy tarmogʻining proktraksiyalangan yalligʻlanish fonida disorganizatsiyaga uchrashini koʻrsatgan; Eldzharov va hammualliflar esa periodontitda perfuziya va oksigenatsiya buzilishi, tomir devori oʻtkazuvchanligining oshishi va mikrovascular tizim funksional yetishmovchiligi haqida xabar qilgan.

Bunday mikroangiopatik oʻzgarishlarning klinik oqibati shundaki, periodontal choʻntak devorida kislorod yetkazib berilishi kamayadi, metabolitlar chiqarilishi sustlashadi va yalligʻlanish infiltrati bilan toʻqima oʻrtasida “yopiq patologik doira” shakllanadi. Perfuziya pasayishi anaerob mikroorganizmlar uchun qulay muhit yaratadi, anaerob biofilm esa oʻz navbatida yalligʻlanishni chuqurlashtiradi. Natijada mikrosirkulyatsiya buzilishi ham sabab, ham oqibat sifatida namoyon boʻladi.

Gipoksiya–HIF-1 α –VEGF oʻqi

Yallig'langan periodontiumning gipoksik muhitga aylanishi HIF-1 α signal yo'lining faollashuviga olib keladi. Inson periodontal to'qimasida o'tkazilgan tadqiqotlarda HIF-1 α , VEGF va TNF- α ekspressiyasi periodontal cho'ntaklarda sog'lom to'qimaga nisbatan yuqori ekani ko'rsatilgan. HIF-1 α ning epitelial, endotelial va stromal hujayralarda ortishi gipoksiya fonida angiogenezni rag'batlantiradi, VEGF esa yangi, ammo ko'pincha funksional jihatdan nomukammal mikrodamirlar hosil bo'lishiga xizmat qiladi. GCF va so'lakda HIF-1 α , VEGF va TNF- α miqdorining klinik periodontal ko'rsatkichlar bilan musbat korrelyatsiyasi bu o'qning kasallik biologiyasida bevosita ishtirokini ko'rsatadi.

Shunday qilib, angiogenez parodontitda har doim ham to'liq kompensator hodisa emas. Yangi hosil bo'lgan tomirlar sonining ko'payishi perfuziyaning sifatli yaxshilanishini anglatmaydi; aksincha, tomirlar permeabelligi, notekisligi va funksional samarasizligi GCF hajmini oshirib, yallig'lanish mediatorlarining periodontal cho'ntakka chiqishini kuchaytirishi mumkin. Bu esa mahalliy muhitni yanada ekssudativ va proteolitik holatga olib keladi.

Oksidlovchi stress va to'qima destruksiya

Parodontitda giperfaol neyetrofillar tomonidan ishlab chiqariladigan **reaktiv kislorod turlari (ROS)** antioksidant tizim imkoniyatidan oshib ketganda oksidlovchi stress yuzaga keladi. Bu lipid peroksidatsiyasi, oqsillar oksidlanishi, DNK zararlanishi va hujayra membranalari disorganizatsiyasi bilan kechadi. PubMeddagi sharhlar periodontitni bakterial infeksiyadan ko'ra ko'proq "bakteriya + aberrant host response" modeli orqali tushuntiradi va ROSni periodontal destruksiyaning asosiy bajaruvchi mexanizmlaridan biri sifatida ko'rsatadi.

ROSning klinik ahamiyati shundaki, u nafaqat bevosita sitotoksik ta'sir ko'rsatadi, balki proteaza faollashuviga ham xizmat qiladi. Ayniqsa MMP oilasi, xususan **MMP-8**, kollagen parchalanishida muhim rol o'ynaydi. aMMP-8 ning GCF va og'iz suyuqliklarida ko'tarilishi aktiv periodontal parchalanishni ko'rsatadi, hatto ayrim ishlarda u attachment lossdan oldinroq aniqlanishi mumkinligi ko'rsatilgan. Shu bois MMP-8 faqat laborator marker emas, balki patofiziologik jarayonning o'ziga xos "biokimyoviy izi" hisoblanadi.

Osteoimmun mexanizmlar va alveolyar suyak rezorbsiyasi

Parodontitning eng og'ir oqibati — alveolyar suyak rezorbsiyasi. Bu jarayon markazida **RANK/RANKL/OPG** tizimi turadi. RANKL osteoklast differensiasiyasi va faollashuvini rag'batlantiradi, OPG esa uni neytrallovchi "decoy receptor" sifatida ishlaydi. Yallig'langan periodontal to'qimada T va B limfotsitlar, stromal hujayralar va boshqa immun elementlar tomonidan RANKL ekspressiyasi oshadi; natijada osteoklastogenez kuchayadi va alveolyar suyak rezorbsiyasi rivojlanadi. Shu ma'noda parodontit klassik infeksiyadan ko'ra ko'proq **osteoimmun kasallik** sifatida qaralishi kerak.

Komplement tizimi, ayniqsa **C3**, bu jarayonda faqat yordamchi emas, balki markaziy amplifikator bo'lib chiqadi. Eksperimental modellar C3 yo'qligida yoki C3 ingibitsiyasi sharoitida periodontal yallig'lanish, IL-1 β /IL-6/TNF/IL-17 kabi mediatorlar, osteoklastogenez va suyak yo'qolishi kamayishini ko'rsatgan. Bu dalillar komplementning periodontitda faqat infeksiya javobi emas, balki dizbiozni ushlab turuvchi va yallig'lanish-suyak rezorbsiyasi o'qini kuchaytiruvchi tizim ekanini ko'rsatadi.

Biomarkerlar va klinik diagnostik ahamiyat

Gingival krevikulyar suyuqlik periodontitni molekulyar darajada baholash uchun muhim biologik substratdir, chunki u gingival pleksus tomirlaridan kelib chiqadigan, mahalliy yallig'lanish mahsulotlarini o'zida aks ettiruvchi eksudatdir. GCFda IL-1 β , TNF- α , HIF-1 α , VEGF va aMMP-8 ning ortishi klinik cho'ntak chuqurligi, qonash va destruksiya faolligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Ayniqsa aMMP-8 ning chairside/point-of-care baholashdagi istiqboli katta: ayrim tadqiqotlarda u periodontitni gingivitdan ajratish, aktiv parchalanishni aniqlash va staging/gradingni qo'llab-quvvatlash uchun foydali biomarker sifatida ko'rsatilgan.

Xavf omillari va modifikatorlar

Parodontit biologiyasini baholashda xavf omillarini patofiziologik modifikator sifatida ko'rish kerak. Xususan, **tamaki** gingival mikrotsirkulyatsiyani buzadi: surunkali chekish kapillyar tortuozligini oshiradi, kalibni kamaytiradi, perfuziyani pasaytiradi va angiogenez hamda yallig'lanishning odatiy klinik belgilarini "maskalaydi". Natijada qonash kamroq ko'rinishi mumkin, ammo bu himoyalovchi emas, aksincha mikrovaskular disfunktsiya va yomon bitishning belgisi bo'lishi mumkin. **Diabet** esa periodontit bilan ikki tomonlama aloqaga ega bo'lib, yallig'lanish, oksidlovchi stress va metabolik disbalans orqali periodontal destruksiyanı kuchaytiradi.

Muhokama

Keltirilgan dalillar shuni ko'rsatadiki, parodontitni yagona etiologik zanjir bilan tushuntirib bo'lmaydi. Kasallik subgingival dizbioz bilan boshlanadi, biroq uning og'irlashuvi mezbon javobining sifati, mikrotsirkulyatsiya holati, gipoksiya darajasi, oksidlovchi stress, osteoklastogen signalizatsiya va umumiy metabolik fon bilan belgilanadi. Shuning uchun klinik periodontologiyada cho'ntak chuqurligi va radiologik suyak yo'qolishidan tashqari, kasallikning **biologik faolligini** ko'rsatadigan markerlar va mikrovaskulyar komponentlarni ham hisobga olish tobora muhimlashmoqda.

Yana bir muhim nuqta — parodontitning tizimli oqibatlari. Klassik tadqiqotlarda intensiv periodontal davolash qisqa muddatli yallig'lanish reaksiyasini kuchaytirishi mumkinligi, biroq 6 oy ichida periodontal holat yaxshilanishi bilan birga endotelial funksiyaning ham yaxshilanishi ko'rsatilgan. Bu fakt periodontal yallig'lanishning

lokal darajadan chiqib, mikrova makrovaskulyar sog'liq bilan bog'lanishini tasdiqlaydi. Demak, periodontal terapiya faqat tishni saqlash emas, balki yallig'lanish yukini kamaytirish va umumiy tomir salomatligiga ijobiy ta'sir ko'rsatish nuqtai nazaridan ham muhimdir.

Xulosa

Parodontitda yallig'lanish mediatorlari va mikrosirkulyatsiya buzilishlari kasallik patogenezining markaziy bo'g'inlaridir. IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17 va MMPlar kollagen va biriktiruvchi to'qima destruksiyasini kuchaytirsa, RANKL/OPG disbalansi alveolyar suyak rezorbsiyasini jadallashtiradi. Shu bilan birga mikrodamir tarmog'ining disorganizatsiyasi, oshgan tomir o'tkazuvchanligi, periodontal cho'ntak gipoksiyasi, HIF-1 α -VEGF o'qi va oksidlovchi stress yallig'lanishni surunkali, o'z-o'zini saqlovchi holatga aylantiradi. Demak, parodontitni samarali tushunish va davolash uchun uni infeksiya-yallig'lanishli kasallik sifatida emas, balki dizbioz, immun disregulyatsiya, mikrovascular disfunktsiya va osteoimmun destruksiyaning integrallashgan modeli sifatida ko'rish zarur.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S159-S172. doi:10.1002/JPER.18-0006.
2. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-S182. doi:10.1002/JPER.17-0721.
3. Yucel-Lindberg T, Båge T. Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Rev Mol Med*. 2013;15:e7. doi:10.1017/erm.2013.8.
4. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1585-1591. doi:10.1902/jop.2008.080183.
5. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1569-1576. doi:10.1902/jop.2008.080233.
6. Zoellner H, Chapple CC, Hunter N. Microvasculature in gingivitis and chronic periodontitis: disruption of vascular networks with protracted inflammation. *Microsc Res Tech*. 2002;56(1):15-31. doi:10.1002/jemt.10009.
7. Eldzharov A, Kabaloeva D, Nemeryuk D, Goncharenko A, Gatsalova A, Ivanova E, et al. Evaluation of Microcirculation, Cytokine Profile, and Local Antioxidant Protection Indices in Periodontal Health, and Stage II, Stage III Periodontitis. *J Clin Med*. 2021;10(6):1262. doi:10.3390/jcm10061262.
8. Afacan B, Öztürk VÖ, Paşalı Ç, Bozkurt E, Köse T, Emingil G. Gingival crevicular fluid and salivary HIF-1 α , VEGF, and TNF- α levels in periodontal

- health and disease. *J Periodontol.* 2019;90(7):788-797. doi:10.1002/JPER.18-0412.
9. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol.* 2017;8:910. doi:10.3389/fphys.2017.00910.
10. Maekawa T, Abe T, Hajishengallis E, Hosur KB, DeAngelis RA, Ricklin D, et al. Genetic and intervention studies implicating complement C3 as a major target for the treatment of periodontitis. *J Immunol.* 2014;192(12):6020-6027. doi:10.4049/jimmunol.1400569.
11. Rathnayake N, Gieselmann DR, Heikkinen AM, Tervahartiala T, Sorsa T. Salivary Diagnostics-Point-of-Care diagnostics of MMP-8 in dentistry and medicine. *Diagnostics (Basel).* 2017;7(1):7. doi:10.3390/diagnostics7010007.
12. Umezudike K, Räisänen I, Gupta S, Nwhator S, Grigoriadis A, Sakellari D, et al. Active matrix metalloproteinase-8: A potential biomarker of oral systemic link. *Clin Exp Dent Res.* 2022;8(1):359-365. doi:10.1002/cre2.516