

ДИСБАЛАНС ЦИТОКИНОВ В ПОЛОСТИ РТА ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

¹Искандярова М.С., ¹Радаева О.А., ¹Климова А.В., ¹Негоднова Е.В.,
¹Красноглазова К.А., ¹Гурбанов А.В., ¹Еремеев В.В., ¹Халимов А.А.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск,
e-mail: iskandiarova.m@yandex.ru

Целью данной работы являлся обзор данных, посвященных изменению уровней цитокинов в полости рта при ортодонтическом лечении. Авторами был проведен поиск научных работ на заявленную тему. Проанализированы 39 литературных источников научных баз данных PubMed, Scopus, WoS, CochraneLibrary, eLibrary, из которых 26 источников были указаны в списке литературы, за период с 2013 по 2024 годы. Исследователями описано, что в процессе ортодонтического лечения пациентов выявлялось значительное увеличение уровня воспалительных цитокинов, которые оказывают существенное влияние на формирование соединительной ткани и активность остеокластов. Успешное перемещение зубов во многом зависит от активности и дифференцировки остеокластов. Однако чрезмерное механическое воздействие может привести к рассасыванию корней зубов и альвеолярных костей, что делает зубы подвижными и вызывает воспалительные процессы, о которых сигнализирует увеличение уровня воспалительных цитокинов. Понимание важности более глубокого изучения патофизиологических процессов в контексте исследования динамики уровней цитокинов в ортодонтическом лечении открывает новые перспективы для повышения безопасности, эффективности и комфорта пациентов. Этот подход позволяет не только лучше контролировать воспалительные процессы, но и минимизировать риски осложнений.

Ключевые слова: цитокины, ортодонтическое лечение, остеокласты, периодонтальная связка, интерлейкин.

CYTOKINE IMBALANCE IN THE ORAL CAVITY DURING ORTHODONTIC TREATMENT

¹Iskandyarova M.S., ¹Radaeva O.A., ¹Klimova A.V., ¹Negodnova E.V.,
¹Krasnoglazova K.A., ¹Gurbanov A.V., ¹Eremeev V.V., ¹Khalimov A.A.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University», Saransk, e-mail: iskandiarova.m@yandex.ru

The aim of this work was to review the data on changes in cytokine levels in the oral cavity during orthodontic treatment. The authors searched for scientific papers on the stated topic. 39 literary sources of scientific databases PubMed, Scopus, WoS, Cochrane Library, eLibrary were analyzed, of which 26 sources were listed in the reference list, for the period from 2013 to 2024. The researchers described that during orthodontic treatment of patients, a significant increase in the level of inflammatory cytokines was detected, which have a significant impact on the formation of connective tissue and the activity of osteoclasts. Successful tooth movement largely depends on the activity and differentiation of osteoclasts. However, excessive mechanical stress can lead to resorption of tooth roots and alveolar bones, which makes the teeth mobile and causes inflammatory processes, which are signaled by an increase in the level of inflammatory cytokines. Understanding the importance of a more in-depth study of pathophysiological processes in the context of studying the dynamics of cytokine levels in orthodontic treatment opens up new prospects for improving safety, efficiency and patient comfort. This approach allows not only to better control inflammatory processes, but also to minimize the risks of complications.

Keywords: cytokines, orthodontic treatment, osteoclasts, periodontal ligament, interleukin.

Введение

Неправильный прикус представляет собой одну из наиболее серьезных и распространенных проблем, затрагивающих здоровье полости рта, во всем мире. Это

состояние характеризуется отклонением от нормы в развитии и выравнивании зубов относительно друг друга и/или относительно зубов противоположной челюсти. Степень тяжести неправильного прикуса может варьировать от незначительных эстетических изменений до серьезных стоматологических проблем. Неправильное развитие зубочелюстной системы способно сопровождаться физическими и психологическими проблемами, которые оказывают значительное влияние на повседневную жизнь человека [1, 2].

Ортодонтическое лечение – это запланированная процедура, цель которой – улучшить внешний вид зубочелюстной системы пациента, а также достичь приемлемой функциональной окклюзии [3, 4]. В последние десятилетия наблюдается значительный рост потребности в специализированных ортодонтических устройствах для проведения сложных процедур у взрослых пациентов [5].

Ортодонтическое перемещение зубов – это сложный процесс, в основе патогенеза которого лежит ремоделирование периодонтальной связки и альвеолярной кости. Эти процессы ремоделирования и смещения зубов вызывают типовой патофизиологический процесс – воспаление в периодонтальной связке и альвеолярной кости в ответ на ортодонтическое воздействие. При этом общей чертой воспаления любой этиологии является массивный выброс цитокинов активированными иммунными клетками. Цитокины – это белковые молекулы, которые играют ключевую роль в иммунных и воспалительных реакциях организма, являясь их важными диагностическими и прогностическими биомаркерами. Их уровень и активность могут существенно меняться в ответ на механическое воздействие ортодонтических аппаратов.

Изменения в клетках периодонтальной связки происходят первыми, а медиаторы воспаления, такие как простагландины (PG), интерлейкины (IL-1, IL-6 и IL-17), суперсемейство фактора некроза опухоли (TNF) и рецептор-активатор ядерного фактора (RANK) / лиганд RANK (RANKL) / остеопротегерин (OPG), увеличиваются в пародонте [6]. В процессе ортодонтического перемещения зубов точный контроль воспалительных процессов и ремоделирования альвеолярной кости играет ключевую роль в определении продолжительности и успешности ортодонтической терапии. Однако эти процессы подвержены влиянию индивидуальных особенностей пациента и методов лечения, что сопряжено с определенными рисками. Среди возможных осложнений – воспаление пародонта или даже потеря зуба. Понимание патофизиологических механизмов, инициируемых сжимающими и растягивающими силами, а также выявление ключевых факторов цитокиновой регуляции могут способствовать совершенствованию концепций ортодонтического лечения в будущем, делая возможной персонализированную терапию [7].

Цель исследования: изучить значение изменений уровней цитокинов в рамках патофизиологических процессов в полости рта при ортодонтическом лечении.

Материалы и методы исследования

Проанализированы 39 литературных источника, посвященных заявленной теме «Дисбаланс цитокинов в полости рта при ортодонтическом лечении» научных баз данных PubMed, Scopus, WoS, CochraneLibrary, eLibrary, из которых 26 источников были указаны в списке литературы, за период с 2013 по 2024 годы. [8]. Ключевые слова: «цитокины», «ортодонтическое лечение», «остеокласты», «периодонтальная связка», IL-6, IL-17A – были подобраны с учетом контент-анализа статей, представленных в международных базах научного цитирования.

Результаты исследования и их обсуждение

Ортодонтическое перемещение зубов представляет собой сложный биомеханический процесс, в рамках которого ортодонтические силы вызывают смещение зубов в альвеолярных отростках челюстей. Это смещение происходит за счет ускоренного ремоделирования периодонтальной связки и костной ткани. Регуляция данного патофизиологического процесса осуществляется путем клеточных и молекулярных реакций на механическое воздействие. Механическая нагрузка на зуб приводит к передаче силы на периодонтальную связку, которая является связующим элементом между зубом и костью. Это вызывает микротравмы периодонтальной связки, что, в свою очередь, запускает острую стерильную воспалительную реакцию [9, 10]. Обобщив, можно сделать вывод, что перемещение зубов в ортодонтии происходит из-за разрушения костной ткани в области давления и формирования новой кости в области натяжения [11]. В случае интенсивного рассасывания корней и альвеолярных костей вследствие чрезмерного механического воздействия могут возникнуть непредвиденная подвижность зубов и воспалительный процесс, который сопровождается высвобождением воспалительных цитокинов, модифицирующих соединительную ткань и стимулирующих активность остеокластов, которые представляют собой разнообразные молекулы, такие как матриксные металлопротеиназы, интерлейкины и фактор некроза опухоли альфа. Кроме того, происходит запуск биохимических маркеров метаболизма костной ткани, таких как остеопротегерин и остеопонтин, а также различных факторов роста, которые способствуют моделированию и ремоделированию костной ткани [12]. Изучение динамического изменения уровней данных биологических молекул позволяет глубже понять патофизиологические процессы, протекающие в ротовой полости при ортодонтическом лечении.

Интенсивность дифференцировки остеокластов и активации цитокинов тесно связана с клинической эффективностью ортодонтического перемещения зубов. Взаимодействие между остеокластами и цитокинами играет ключевую роль в механизме ремоделирования костной

ткани. Остеокласты – специализированные клетки, отвечающие за резорбцию костной ткани, играют важную роль в создании благоприятной для перемещения зубов среды. Цитокины, которые являются сигнальными белками, участвующими в патофизиологических процессах воспаления и иммунного ответа, способствуют регулированию этого процесса, обеспечивая связь между клетками. Для успешного ремоделирования костной ткани, которое в итоге приводит к эффективному и контролируемому перемещению зубов в ортодонтии, крайне важно обеспечить гармоничное взаимодействие между синтезом цитокинов и дифференцировкой остеокластов [13].

Исследования показали, что при ортодонтическом лечении зубов повышается уровень воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF), IL-1, IL-6, IL-17A, которые представляют собой группу провоспалительных цитокинов [12]. Их влияние на моделирование костной ткани во многом обусловлено взаимодействием с рецепторным активатором лиганда ядерного фактора каппа В (RANKL) и рецепторным активатором ядерного фактора каппа В (RANK). В то же время IL-4, IL-10 и IL-13 относятся к противовоспалительным цитокинам [14].

Поскольку эти цитокины участвуют в процессе формирования остеокластов как напрямую, так и косвенно, регулируя воспалительные реакции, важно понимать их роль в ортодонтическом лечении зубов.

TNF вырабатывается активированными макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, а также естественными киллерами. Чрезмерная активация передачи сигналов данного цитокина связана с хроническим воспалением. TNF способствует усилению экспрессии склеростина – белка, синтезируемого остеоцитами, что приводит к ингибированию процессов пролиферации и дифференцировки остеобластов. Таким образом, можно определить, что TNF играет ключевую роль в регуляции экспрессии склеростина в остеоцитах на стороне компрессии в ходе ортодонтического лечения [15, 16].

IL-6 – это белок, который влияет на различные аспекты кроветворения, воспаления, иммунного ответа и гомеостаза костной ткани. Этот белок продуцируется различными клеточными типами, такими как иммунные, эндотелиальные клетки, адипоциты и клетки периодонтальной связки. Концентрация IL-6 возрастает при наличии воспалительных процессов, таких как пародонтит, ревматоидный артрит, а также в ходе ортодонтического лечения. В ходе исследования было выявлено, что клетки периодонтальной связки демонстрируют повышенную экспрессию мРНК IL-6 в условиях пародонтита. Это открытие свидетельствует о том, что клетки периодонтальной связки могут служить источником IL-6 в процессе ортодонтического лечения зубов. IL-6 связан с активностью клеток, разрушающих костную ткань (остеокластов), и способствует процессу ее деградации [17, 18].

Ортодонтическое вмешательство приводит к синтезу интерлейкина-6 (IL-6) в периодонтальной связке. Этот сигнал инициирует процесс перемещения зубов, вызывая остеокластическую резорбцию костной ткани в области сжатия альвеолярной кости. Кроме того, было установлено, что данный сигнал способен вызывать ортодонтическую боль. Инъекция ингибитора рецептора IL-6 в периодонтальную связку предотвращает как перемещение зубов, так и появление болевых ощущений. Это подтверждает, что сигнал IL-6 важен для регуляции процесса перемещения зубов и возникновения боли при ортодонтическом лечении. Предполагается, что локальное блокирование сигнала IL-6 в периодонтальной связке может быть полезным для контроля перемещения зубов и предотвращения болевых ощущений во время таких процедур [17].

IL-17A играет ключевую роль в изменении микроокружения пульпы зуба при ортодонтическом лечении и способствует усилению дифференцировки стволовых клеток пульпы. Наблюдалось значительное увеличение экспрессии IL-17A на системном и локальном уровнях, что указывает на его важность в процессах ремоделирования тканей зуба, вызванных ортодонтическим вмешательством. IL-17A усиливал остеогенную и адипогенную дифференцировку стволовых клеток пульпы, а также их способность к самообновлению *in vitro*. Ремоделирование тканей пульпы при ортодонтическом лечении опосредуется IL-17A через взаимодействие с клетками-предшественниками пульпы. Ортодонтическое лечение вызывает воспалительные изменения и модифицирует микроокружение пульпы зуба, увеличивая экспрессию IL-17A. Увеличение экспрессии IL-17A способствует дифференцировке стволовых клеток пульпы и их способности к самообновлению [19].

Литературные данные подтверждают, что механическое воздействие, оказываемое влияние на пульпу зуба, не приводит к необратимым изменениям в кровотоке. Напротив, оно стимулирует выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), способствующего регенерации тканей. Исследования показывают, что через 30 дней после механического воздействия в пульпе запускаются восстановительные процессы. Эти процессы включают активацию клеток, участвующих в регенерации тканей, таких как фибробласты, эндотелиальные клетки и остеобласты. Механическое воздействие также усиливает ангиогенез – образование новых кровеносных сосудов, что улучшает кровоснабжение пульпы. Это критически важно для доставки кислорода и питательных веществ к поврежденным тканям, а также для выведения продуктов метаболизма. Таким образом, механическое воздействие на пульпу зуба стимулирует ее регенерацию. Этот метод может быть эффективным способом восстановления поврежденных тканей, способствуя естественному процессу заживления и предотвращая развитие осложнений [20].

Интерлейкин-1 (IL-1) регулирует адаптивный и врожденный иммунитет, взаимодействуя с рецептором IL-1 первого типа (IL-1R). IL-1 вырабатывается в основном моноцитами, но также активированными макрофагами, гранулоцитами и эндотелиальными клетками. Две формы IL-1 – интерлейкин-1 α (IL-1 α) и интерлейкин-1 β (IL-1 β) – имеют схожие биологические свойства из-за общих рецепторов на клетках-мишенях. Помимо участия в иммунном ответе, IL-1 также способствует формированию остеокластов. Эксперименты *in vitro* показывают, что введение IL-1 повышает экспрессию RANKL в остеобластах и способствует остеокластогенезу. Данные исследований показывают, что чрезмерная активация передачи сигналов IL-1 в патологических условиях усиливает резорбцию костной ткани. IL-1 β экспрессируется на стороне сжатия при ортодонтическом лечении зубов. Кроме того, ингибиторы IL-1R уменьшают ортодонтическое лечение зубов, что связано с уменьшением количества остеокластов [12, 21, 22].

Исследования показали, что различные цитокины по-разному реагируют на одинаковые схемы лечения. Уровень IL-1 β зависит от интенсивности механического воздействия: он значительно повышается в течение 1–48 часов после активации и достигает максимума через 24 часа. Иногда увеличения уровня IL-1 β не происходит. При повторной активации концентрация IL-1 β возвращается к исходному уровню через 168 часов, а при последующем воздействии достигает более высокого максимума. Интенсивное воздействие приводит к значительному снижению уровня IL-1 β через 168 часов. Для поддержания уровня IL-1 β необходимо периодически активировать процесс. Постоянное, но умеренное воздействие способствует поддержанию высокого уровня IL-1 β в течение длительного периода, снижая необходимость повторных активаций. Эти результаты имеют большое значение для эффективности ортодонтического лечения. Постоянное, но умеренное воздействие предпочтительнее, так как оно вызывает более продолжительное повышение уровня цитокинов, необходимых для ремоделирования пародонта [23, 24, 25].

IL-37 – это многофункциональный регулятор, который играет ключевую роль в поддержании гомеостаза костной ткани. Он не только напрямую воздействует на предшественников остеокластов, но и значительно влияет на их дифференцировку и активацию. Более того, IL-37 препятствует выработке воспалительных цитокинов, таких как RANKL, которые способствуют активации и дифференцировке остеокластов. Этот регуляторный механизм обеспечивает баланс между резорбцией и образованием костной ткани, предотвращая развитие патологических состояний, связанных с избыточной костной резорбцией, таких как остеопороз и воспалительные заболевания костей [26].

Перемещение зубов в ортодонтии – это многоэтапный процесс, который включает ремоделирование костной ткани, резорбцию, формирование новой кости и взаимодействие различных клеток. Этот процесс регулируется сложной системой цитокинов.

Остеобласты – клетки, ответственные за формирование новой костной ткани, и остеокласты, разрушающие существующую костную ткань, – находятся в постоянном взаимодействии. Баланс между этими клетками регулируется цитокинами. Основные цитокины, участвующие в этом процессе, включают IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17A, VEGF и TNF.

IL-1 усиливает резорбцию костной ткани, стимулируя остеокласты, но также способствует синтезу склеростина, который ингибирует остеобласты. IL-6 является ключевым цитокином, стимулирующим остеокластическую резорбцию. Его избыток может вызвать боль и воспаление, тогда как его ингибирование предотвращает эти симптомы. IL-4, IL-37, IL-10, IL-17A и IL-13 – это противовоспалительные цитокины, которые снижают воспаление и подавляют активность остеокластов. VEGF стимулирует регенерацию тканей. TNF способствует резорбции кости и синтезу склеростина, что особенно важно на начальной стадии ортодонтического лечения. RANKL и RANK – это ключевые факторы, регулирующие активность остеокластов. Взаимодействие этих факторов с цитокинами определяет интенсивность резорбции костной ткани. Понимание взаимодействия цитокинов с RANKL и RANK имеет важное значение для контроля воспаления и обеспечения успеха ортодонтического лечения. Регулируя их активность, можно минимизировать дискомфорт и ускорить процесс перемещения зубов.

Заключение

Исследование цитокинов в процессе ортодонтического лечения является важным элементом для понимания патофизиологических процессов, который позволяет более точно подбирать методы лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Ортодонтическое лечение, направленное на коррекцию прикуса и выравнивание зубов, сопровождается изменением нагрузки на ткани полости рта. Это может вызвать активацию иммунных клеток и высвобождение цитокинов в рамках типичного патологического процесса – воспаления. Понимание этих процессов позволяет ортодонту своевременно корректировать терапию, минимизируя риск осложнений и дискомфорта для пациента.

Мониторинг уровня цитокинов на различных этапах лечения даст возможность выявить индивидуальные реакции организма на ортодонтические аппараты. Особенно важно учитывать уровень цитокинов у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как пародонтит или стоматит, а также у тех, кто имеет повышенную чувствительность тканей

полости рта. Для них мониторинг цитокинов в перспективе становится необходимым элементом контроля за состоянием здоровья и эффективностью лечения.

Таким образом, исследование цитокинов как маркеров воспалительного процесса в контексте ортодонтического лечения в перспективе станет важным инструментом, который позволит повысить безопасность, эффективность и комфорт пациентов. Оно способствует, с одной стороны, лучшему пониманию патофизиологических процессов воспаления, а с другой, более практической стороны – достижению лучших результатов, снижению риска осложнений и повышению удовлетворенности пациентов, что делает ортодонтическое лечение более качественным и результативным.

Представленные исследования в области ортодонтии и роли цитокинов в процессе перемещения зубов внесли значительный вклад в понимание механизмов ремоделирования костной ткани. Однако, несмотря на их важность, существует ряд аспектов, требующих более глубокого изучения, в том числе индивидуальные генетические и эпигенетические факторы, которые могут существенно влиять на ответ костной ткани на ортодонтическое лечение. Исследования, направленные на изучение генетических полиморфизмов и эпигенетических модификаций, могут выявить новые мишени для персонализированного подхода. Также необходимо учитывать, что исследования, проводимые на животных моделях, имеют свои ограничения. Разработка моделей, максимально приближенных к человеческим условиям, может предоставить более точные данные о влиянии ортодонтического лечения на костную ткань. Дальнейшие исследования способны привести к разработке новых методов лечения и улучшению качества ортодонтической помощи.

Список литературы

1. Alhammadi M.S., Halboub E., Fayed M.S., Labib A., El-Saaidi C. Global distribution of malocclusion traits: A systematic review // *Dental press journal of orthodontics*. 2018. Vol. 23. Is. 6. P. 40. DOI: 10.1590/2177-6709.24.3.113.err.
2. Bekes K., Kuhr K., Ohm C., Frenzel Baudisch N., Jordan A.R. Does orthodontic treatment need have an impact on oral health-related quality of life? // *Journal of orofacial orthopedics*. 2023. Vol. 84. P. 19-25. DOI: 10.1007/s00056-022-00438-y.
3. Salmerón-Valdés E.N., Lara-Carrillo E., Medina-Solís C.E., Robles-Bermeo N.L., Scougall-Vilchis R.J., Casanova-Rosado J.F., Pontigo-Loyola A.P., Fernández Barrera M.Á. Tooth demineralization and associated factors in patients on fixed orthodontic treatment // *Scientific reports*. 2016. Vol.2. Is. 6. P. 36383. DOI: 10.1038/srep36383.

4. Şen S., Erber R., Deurer N., Orhan G., Lux C.J., Zingler S. Demineralization detection in orthodontics using an ophthalmic optical coherence tomography device equipped with a multicolor fluorescence module // *Clinical oral investigation*. 2020. Vol. 24. Is. 8. P. 2579-2590. DOI: 10.1007/s00784-019-03116-3.
5. Erbe C., Heger S., Kasaj A., Berres M., Wehrbein H. Orthodontic treatment in periodontally compromised patients: a systematic review // *Clinical oral investigation*. 2023. Vol. 27. Is. P. 79-89. DOI: 10.1007/s00784-022-04822-1.
6. Yamaguchi M., Fukasawa S. Is Inflammation a Friend or Foe for Orthodontic Treatment?: Inflammation in Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption and Accelerating Tooth Movement // *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22. Is. 5. P. 2388. DOI: 10.3390/ijms22052388.
7. Steinmetz J., Stemmler A., Hennig C.L., Symmank J., Jacobs C. GDF15 Contributes to the Regulation of the Mechanosensitive Responses of PdL Fibroblasts through the Modulation of IL-37 // *Dentistry journal*. 2024. Vol. 12. Is. 2. P. 39. DOI: 10.3390/dj12020039.
8. Белобородов В.А., Воробьёв В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. Иркутский государственный медицинский университет. 2023. № 12. С. 5-9.
9. Flatten J., Gedrange T., Bourauel C., Keilig L., Konermann A. The Role of Bone and Root Resorption on the Biomechanical Behavior of Mandibular Anterior Teeth Subjected to Orthodontic Forces: A Finite Element Approach // *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. Is. 9. P. 1959. DOI: 10.3390/biomedicines12091959.
10. Alghamdi B., Jeon H.H., Ni J., Qiu D., Liu A., Hong J.J., Ali M., Wang A., Troka M., Graves D.T. Osteoimmunology in Periodontitis and Orthodontic Tooth Movement // *Current osteoporosis reports*. 2023. Vol. 21. P. 128–146. DOI: 10.1007/s11914-023-00774-x.
11. Kunii R., Yamaguchi M., Tanimoto Y., Asano M., Yamada K., Goseki T., Kasai K. Role of interleukin-6 in orthodontically induced inflammatory root resorption in humans // *Korean journal of orthodontics*. 2013. Vol. 43. Is. 6. P. 294-301. DOI: 10.4041/kjod.2013.43.6.294.
12. Kamran M.A., Alnazeh A.A., Almagbol M., Almoammar S., Alhaizaey A.H.A., Alshahrani I. Role of six cytokines and bone metabolism biomarkers in gingival crevicular fluid in patients undergoing fixed orthodontic appliance treatment in comparison with aligners: a clinical study // *The Angle orthodontist*. 2023. Vol. 93. Is. 3. P. 335–40. DOI: 10.2319/091722-649.1.
13. Alnazeh A.A., Kamran M.A., Aseeri Y., Alrwuili M.R., Aljabab M.A., Baig E.A., Hameed M.S. Levels of Inflammatory and Bone Metabolic Markers in the Gingival Crevicular Fluid of

- Individuals Undergoing Fixed Orthodontic Treatment in Comparison to Those Utilizing Invisalign // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2023. Vol. 59. Is. 12. P. 2107. DOI: 10.3390/medicina59122107.
14. Pérez Idarraga A., Yeste Ojeda F., Virto Ruiz L., Lacasa Litner M., Cacho Casado A., Martin C. Randomized clinical trial on the effect of intermittent vibrational force application during orthodontic treatment with aligners on RANKL and OPG concentrations in crevicular fluid // *Bioengineering & translational medicine*. 2023. Vol. 8. Is. 3. P. e10491. DOI: 10.1002/btm2.10491.
15. Ohori F., Kitaura H., Marahleh A., Kishikawa A., Ogawa S., Qi J., Shen W.R., Noguchi T., Nara Y., Mizoguchi I. Effect of TNF- α -Induced Sclerostin on Osteocytes during Orthodontic Tooth Movement // *Journal of immunology research*. 2019. Vol. 2019. P. 9716758. DOI: 10.1155/2019/9716758.
16. Papadopoulou A., Cantele A., Koletsi D., Eliades T., Kletsas D. Short- and long-term treatment with TNF- α inhibits the induction of osteoblastic differentiation in cyclic tensile-stretched periodontal ligament fibroblasts // *European journal of orthodontics*. 2020. Vol. 42. Is. 4. P. 396-406. DOI: 10.1093/ejo/cjaa042.
17. Toyama N., Ono T., Ono T., Nakashima T. The interleukin-6 signal regulates orthodontic tooth movement and pain // *Biochemical and biophysical research communications*. 2023. Vol. 684. P. 149068. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.09.096.
18. Nakai Y., Praneetpong N., Ono W., Ono N. Mechanisms of Osteoclastogenesis in Orthodontic Tooth Movement and Orthodontically Induced Tooth Root Resorption // *Journal of bone metabolism*. 2023. Vol. 30. Is. 4. P. 297-310. DOI: 10.11005/jbm.2023.30.4.297.
19. Yu W., Zhang Y., Jiang C., He W., Yi Y., Wang J. Orthodontic treatment mediates dental pulp microenvironment via IL17A // *Archives of oral biology*. 2016. Vol. 66. P. 22-9. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.01.009.
20. Vermiglio G., Centofanti A., Matarese G., Militi A., Matarese M., Arco A., Nicita F., Cutroneo G. Human Dental Pulp Tissue during Orthodontic Tooth Movement: An Immunofluorescence Study // *Journal of functional morphology and kinesiology*. 2020. Vol. 5. Is. 3. P. 65. DOI: 10.3390/jfmk5030065.
21. Çevik-Aras H., Isik-Altun F., Kilic-Tok H., Naumova J. Monitoring Salivary Levels of Interleukin 1 Beta (IL-1 β) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) for Two Years of Orthodontic Treatment: A Prospective Pilot Study // *Mediators of inflammation*. 2021. Vol. 2021. P. 9967311. DOI: 10.1155/2021/9967311.
22. Leethanakul C., Suamphan S., Jitpukdeebodintra S., Thongudomporn U., Charoemratrote C. Vibratory stimulation increases interleukin-1 beta secretion during orthodontic tooth movement // *The Angle orthodontist*. 2016. Vol. 86. Is. 1. P. 74-80. DOI: 10.2319/111914-830.1.

23. Aristizábal J.F., Rios H., Rey D., Álvarez M.A., Parra B., Ortiz M. Relationship between the polymorphism in the interleukin 1- β and the treatment time of patients subjected to a modified piezocision technique // *Colombia medica* (Cali, Colombia). 2020. Vol. 30. P. e4141. DOI: 10.25100/cm.v51i1.4141.
24. Rizzi A., Di Gioacchino M., Gammeri L., Inchingolo R., Chini R., Santilli F., Nucera E., Gangemi S. The Emerging Role of Innate Lymphoid Cells (ILCs) and Alarmins in Celiac Disease: An Update on Pathophysiological Insights, Potential Use as Disease Biomarkers, and Therapeutic Implications // *Cells*. 2023. Vol. 12. Is. 14. P. 1910. DOI: 10.3390/cells12141910.
25. Pastille E., Konermann A. Exploring the role of innate lymphoid cells in the periodontium: insights into immunological dynamics during orthodontic tooth movement // *Frontiers in immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1428059. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1428059.
26. Jing L., Kim S., Sun L., Wang L., Mildner E., Divaris K., Jiao Y., Offenbacher S. IL-37- and IL-35/IL-37-Producing Plasma Cells in Chronic Periodontitis // *Journal of dental research*. 2019. Vol. 98. Is. 7. P. 813-821. DOI: 10.1177/0022034519847443.