

CZU: 617.51/.53-006.04-085.849-053.2-06:616.314-002-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.2-73.13>

IMPACTUL FACTORULUI DE NECROZĂ TUMORALĂ-A ASUPRA AFECTĂRII PRIN CARIE DENTARĂ A COPIILOR CU TUMORI MALIGNNE

¹SPINEI Aurelia, conf. univ., dr. hab. şt. med.

²CHIRIAC Anca, prof. univ., dr. med.

¹SPINEI Iurie, conf. univ., dr. şt. med.

³TOMA Vasilica Toma, prof. univ., dr. med.

³FOIA Liliana, prof. univ., dr. med.

¹Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu” din Republica Moldova

²Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iaşi, România

³Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa”, Iaşi, România

aurelia.spinei@usmf.md

Rezumat.

Scopul prezentului studiu a fost studierea impactului nivelului Factorului de Necroză Tumorală- α (TNF- α) asupra afectării prin carie dentară a copiilor cu tumori maligne după administrarea radioterapiei în regiunea capului şi gâtului. În studiul de tip caz-martor au fost incluşi 48 de copii cu vârste cuprinse între 1 şi 18 ani repartizaţi în 2 loturi identice după structură. Lotul de cercetare (L_1) a fost constituit din 24 de copii cu tumori maligne în regiunea capului şi gâtului la distanţa de 6 luni - 2 ani după finalizarea administrării radioterapiei (RT). În lotul martor (L_0) au fost incluşi 24 de copii convenţional sănătoşi. S-au studiat indicii de experienţă carioasă. Predicţia cariei dentare (CD) şi evaluarea complexă a riscului carios a fost efectuată cu aplicarea Software *Cariogram*. TNF- α în fluidul oral (FO) şi serul sangvin a fost apreciat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid. Analiza rezultatelor studiului a elucidat nivelul crescut al TNF- α , în FO (de 5,53 ori) şi serul sangvin (de 10,19 ori) al copiilor cu tumori maligne după finalizarea RT, comparativ cu subiecţii sănătoşi.

Concluzii. Aprecierea nivelului TNF- α în fluidul oral şi serul sangvin, în complex cu alte metode de prognostic a cariei dentare, este o metodă informativă şi importantă în predicţia timpurie a CD şi gradului intens de activitate a procesului carios, necesare pentru corecţia măsurilor preventive şi de tratament al CD.

Cuvinte cheie: carie dentară, TNF- α , fluid oral, tumori maligne, radioterapie.

Summary. Impact of Tumor Necrosis Factor- α on dental caries in children with malignant tumors.

The aim of this study was to study the impact of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) levels on dental caries damage in children with malignant tumors undergoing radiotherapy in the head and neck region. The case-control study included 48 children aged between 1 to 18 years divided into 2 identical groups by structure. The research group (Gr_1) consisted of 24 children with malignant tumors in the head and neck region at a distance of 6 months - 2 years after the completion of radiotherapy (RT). 24 conventionally healthy children were included in the control group (Gr_0). Were studied indications of carious experience, and the prediction of dental caries (DC) and the complex assessment of caries risk was performed with the application of Software *Cariogram*. TNF- α in oral fluid (OF) and blood serum was assessed by the method of immunoenzymatic on solid support. The analysis of the results of the study elucidated the high level of TNF- α in OF (5.53 times) and blood serum (10.19 times) of children with malignant tumors after completion of RT, compared to healthy subjects.

Conclusions. Assessing the level of TNF- α in oral fluid and blood serum, in combination with other prognosis of dental caries, is an informative and important method in the early prediction of DC and the intense degree of activity of the caries process, necessary for the correction of preventive and treatment measures on the DC.

Keywords: dental caries, TNF- α , oral fluid, malignant tumors, radiation therapy.

Резюме. Влияние фактора некроза опухоли альфа на заболеваемость кариесом зубов у детей со злокачественными опухолями

Целью данного исследования было изучение влияния уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) на заболеваемость кариесом зубов у детей со злокачественными опухолями после лучевой терапии в области головы и шеи. В исследование случай-контроль было включено 48 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, разделенных на 2 идентичные по структуре группы. Группу исследования (Gr_1) составили 24 ребенка со злокачественными новообразованиями в области головы и шеи в сроки от 6 мес до 2 лет после окончания лучевой терапии (ЛТ). В контрольную группу (Gr_0) были включены 24 здоровых ребенка. Были изучены индексы для определения заболеваемости кариесом зубов. Прогнозирование кариеса зубов (КЗ) и комплексную оценку риска кариеса проводили

s cu ajutorul programului de asigurare *Cariogram*. Conținutul TNF- α în lichidul bucal (RZ) și în serul sângelui erau determinate prin metoda fazelor solide a imunoenzimaticii. Analiza rezultatelor cercetării a arătat un nivel ridicat de TNF- α în RZ (în 5,53 cazuri) și în serul sângelui (în 10,19 cazuri) la copii cu leziuni maligne după finalizarea TR în comparație cu persoanele sănătoase.

Concluzii. Nivelul TNF- α în lichidul bucal și în serul sângelui în combinație cu alte metode de detectare a cariilor dentare este informativ și important pentru prognosticul timpuriu și pentru gradul de activitate al procesului carios, necesar pentru corectarea măsurilor profilactice și tratamentul KZ.

Cuvinte cheie: cariile dentare, TNF- α , lichid bucal, leziuni maligne, terapie cu radiații.

Introducere.

Morbiditatea cauzată de tumori maligne rămâne una dintre principalele și cele mai discutate probleme de sănătate publică atât la nivel național, cât și la nivel global, fiind prima sau a doua cauză de decese premature în 134 de țări [1]. Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului (IARC) estimează că la nivel global, 1 din 5 oameni dezvoltă cancer în timpul vieții, iar 1 din 8 bărbați și 1 din 11 femei mor din cauza bolii. Aceste noi estimări sugerează că peste 50 de milioane de oameni trăiesc în decurs de cinci ani de la un diagnostic anterior de cancer [2], iar povara bolii este în continuare în creștere atât pentru pacienți, cât și la nivelul sistemului de sănătate [3]. Estimările World Cancer Report din 2020, arată că atât incidența cât și prevalența cancerului sunt în creștere, ceea ce ne obligă la măsuri imediate pentru limitarea poverii bolii.

Pentru evidența tumorilor maligne a fost elaborată o bază de date online Globocan 2020 care oferă statistici globale despre cancer și estimări ale incidenței și mortalității în 185 de țări pentru 36 de tipuri de cancer. IARC a lansat pe 14 decembrie Globocan 2020 actualizat, cu noi estimări privind povara globală a cancerului, indicând că a crescut la 19,3 milioane de cazuri și 10 milioane de decese prin cancer în 2020. Astfel, conform datelor prezentate de Globocan în 2020, povara globală a cancerului a crescut în 2020 la 19,3 milioane de cazuri și 10 milioane de decese prin cancer. În țările Uniunii Europene, în anul 2020, au fost înregistrate 2,7 milioane noi cazuri de cancer și 1,3 milioane decese datorate acestei maladii [4].

Cancerul oral este cel mai frecvent dintre cancerele regiunii capului și gâtului (RCG), fiind înregistrate 354864 de cazuri noi și 177384 de decese la nivel mondial [4]. OMS semnalează creșterea frecvenței cu 13% a cancerului la copii în ultimii 20 de ani, inclusiv cancerul RCG [5]. Țibîrnă Gh. și colab., 2021, au stabilit o creștere a incidenței tumorilor maligne la copii în Republica Moldova în ultimele decenii: de la 6,5% în 2002 până la 12,4 în 2020 [6]. S-a demonstrat că tumorile determină o serie de modificări în stilul de viață, atât al pacientului, cât și al familiei acestuia.

Cancerul RCG are un impact de lungă durată asupra percepției stării de sănătate, și asupra comportamentului bolnavului [7-9]. Cauzele afectării ca-

lității vieții a bolnavilor cu tumori maligne în RCG în perioada post-tratament, după finalizarea radioterapiei sunt dermatită fibroasă cutanată, mucozita orală, gingivita severă, disfagia, trismusul, osteoradionecroza, hiposalivația și cariile cauzate de radiații (CCR) [9-11]. Mai mulți autori au menționat CCR printre efectele tardive ale cancerului și tratamentului tumorilor maligne (radioterapiei în regiunea cap/gât), caracterizată prin debutul la 6-12 luni după încheierea TR, localizarea atipică a leziunilor carioase, evoluția rapidă a procesului carios, asociate cu o rată mai mare de recidivă și risc mai mare de eșec al tratamentelor dentare [8-12]. Conform datelor mai multor studii, prevalența cariei dentare la pacienții post-tratament cu administrarea RT variază între 32% și 97,7% [10-17]. Escoda-Francoli, J., 2011, a atenționat că pacienții prezintă un risc crescut de apariție a cariilor dentare după RT, în primul rând din cauza hiposalivației [19]. S-a presupus că riscul cariogen la supraviețuitorii de cancer este corelat cu doza de RT a glandelor parotide [20]. Hey J., și colab., 2013, au raportat că pacienții care nu au prezentat leziuni carioase noi la 24 de luni după RT au primit o doză statistic mai mică de RT ($21,2 \pm 11,4$ Gy) comparativ cu pacienții cu leziuni carioase multiple ($33,9 \pm 9,93$ Gy) [21].

Experții OMS, 2020, au atenționat că incidența cancerului va atinge în 2050 24 mln de cazuri, iar mortalitatea – 16 mln anual. Potrivit relațiilor OMS, De la 30% la 50% din cazurile de cancer și multe decese ar putea fi prevenite prin diagnosticarea timpurie și printr-o mai bună îngrijire a pacienților [5]. Factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) este în prezent markerul cel mai studiat în cancerul oral și inclus în investigațiile imunochimice pentru diagnosticul timpuriu și prognosticul cancerului oral. TNF- α este o citokină proinflamatoare cu activitate antitumorală semnificativă atât *in vitro*, cât și *in vivo* [22]. TNF- α este produs în principal de macrofage, granulocite și celulele epiteliale dar și de alte tipuri de celule, iar proprietățile sale antitumorale se datorează efectelor citotoxice și antiangiogenice directe [23], este citokina multifuncțională care joacă un rol cheie în apoptoză și supraviețuire celulară, care exercită direct efecte apoptotice asupra celulelor tumorale prin eliberarea de forme active de: oxid nitric, oxigen și

radicali liberi. Totodată, TNF- α nu afectează celulele sănătoase, acționează ca un radiosensibilizant și îmbunătățește efectul citotoxic al radiațiilor, exercită efect radiosensibilizator și participă la suprimarea efectelor radiațiilor [22].

Prin urmare, TNF- α prezintă o gamă largă de funcții imunologice, atât efectoare, cât și reglatoare, iar efectele acesteia la nivelul țesuturilor și sistemelor biologice, pot fi extrem de extinse și complexe. TNF- α este o citokină efector, producerea căreia în timpul răspunsului imun la orice stimul determină inițial dacă răspunsul va fi citotoxic, umoral, celular sau alergic [23]. Nivelul ridicat al TNF- α poate provoca diverse boli ale cavității orale. Deși a fost izolată în urmă cu mai mult de 30 de ani, rolul acestei citokine în patogenia cariei dentare, inclusiv a CCR nu este încă bine cunoscut. Din aceste motive, am considerat oportună studierea impactului nivelului TNF- α asupra afectării prin carie dentară a copiilor cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului după finalizarea tratamentului complex care a inclus administrarea radioterapiei.

Scopul lucrării: studierea impactului nivelului TNF- α asupra afectării prin carie dentară a copiilor cu tumori maligne după administrarea radioterapiei în regiunea capului și gâtului.

Materiale și metode.

Studiul a fost realizat în perioada anilor 2021-2022 în cadrul realizării proiectului Programul de Stat: „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii” (cifru: 20.80009.8007.06). Pentru realizarea obiectivului lucrării a fost efectuat un studiu clinic de tip caz-martor pe un eșantion de 48 de copii cu vârste cuprinse între 1 și 18 ani repartizați în 2 loturi identice după structură. Lotul de cercetare (L_1) a fost constituit din 24 de copii cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului la distanța de 6 luni-2 ani după finalizarea administrării radioterapiei (RT). În lotul martor (L_0) au fost incluși 24 de copii convențional sănătoși.

Criteriile de includere a copiilor în studiu:

➤ copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani, la distanța de 6 luni-2 ani după finalizarea administrării RT, acordul informat în formă scrisă a părinților sau reprezentanților legali pentru participarea copiilor în studiu.

Criteriile de excludere a copiilor din studiu:

➤ copiii proveniți din zone endemice de fluoroză și lipsa acordului informat în formă scrisă a părinților sau reprezentanților legali pentru participarea copiilor în studiu.

Metode clinice și paraclinice de cercetare.

S-au completat fișele de evidență statistică pentru 24 de copii cu tumori maligne în RCG, care au in-

clus datele colectate: anamneza, rezultatele examenului obiectiv, investigațiilor paraclinice, s-a înregistrat gradul de extindere a tumorii și a sadiului clinic, diagnosticul stabilit după rezultatul studiului morfologic, metodele de tratament, durata administrării radioterapiei și doza ș.a. Colectarea datelor statusului dentar s-a efectuat prin aplicarea instrumentelor conform chestionarelor pentru înregistrarea statutului oral propuse de OMS (WHO Oral Health Questionnaire for Children, 2013) [24-26]. Au fost estimați indicii de experiență carioasă (indicele de prevalență a CD (IP) și indicii co, cos, COA, COAS, COA+co, COAS+cos) [15-17] Predicția complexă și personalizată a riscului cario-gen *Software Cariogram* (D. Bratthall, Cariogram, Internet Version 2.01, 2004) [27]. TNF- α în fluidul oral (FO) și serul sangvin a fost apreciat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid.

Efectuarea studiului în cadrul Proiectului de cercetare „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii” a fost avizat favorabil de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Avizul din 25.02.2021). Astfel, cercetarea a fost realizată în conformitate cu cerințele etice, cu obținerea acordului scris al părinților copiilor.

Analiza datelor obținute a fost efectuată folosind teste parametrice și non-parametrice a *Software Excel* și *Epi Info*, cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestora. Procesarea statistică a rezultatelor a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul *Student* cu stabilirea nivelului de semnificație „ $p < 0,05$ ”.

Rezultate.

Toți subiecții luați în observație sunt nativi și rezidenți în Republica Moldova. Loturile de cercetare și martor au prezentat o structură comparabilă după sexe, grupele de vârstă, *mediul de trai* și condiții socio-economice.

Tabelul 1

Distribuția tumorilor după localizare

Localizarea tumorilor	Numărul de copii	
	Abs.	IP± DS (%)
Pielea regiunii cap/gât	8	33,33±9,62
Cavitatea orală și faringe	5	20,83±8,29
Buza superioară	3	12,5±6,75
Buza inferioară	4	16,67±7,61
Glanda tiroidă	4	16,67±7,61
Total	24	100

În rezultatul examenului complex, copiii din lotul de cercetare au fost diagnosticați cu următoarele tumori maligne: limfoame în 33,33±9,62% din cazuri, carcinoame cu celule scuamatoase – în 29,16±9,27%,

rabdomiosarcom al glandei parotide – 20,83±8,29%, limfom Hodgkin – 12,5±6,75% și osteoblastoclastom în 4,16±4,07% din cazuri. Distribuția tumorilor depistate după localizare și stadiile bolii sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

Tabelul 2

Distribuția tumorilor după stadii

Stadiile tumorilor	Numărul de copii	
	Abs.	IP± DS (%)
I	8	33,33±9,62
II	9	37,5±9,88
III	5	20,83±8,29
IV	2	8,33±5,64
Total	24	100

valorile acestor indicatori apreciați la copiii din lotul L₀ (COA=1,03±0,52, COA+co=2,28±0,41 și co=1,54±3,18).

Analizând indicii de experiență carioasă și vârsta copiilor examinați, au fost estimate următoarele grade de activitate carioasă: carioactivitatea redusă – la 25,0±2,23% din copii din L₁ și 58,33±4,43% (p<0,001) din L₀. Activitatea carioasă moderată a fost depistată la 45,83±3,42% dintre subiecții din L₁ și 33,33±1,51% (p<0,01) din L₀. Leziuni carioase multiple și activitate carioasă intensă a fost constatată la 29,17±2,62% dintre copiii din lotul L₁ și 8,33±1,14% (p<0,001) din subiecți din L₀.

Predicția cariei dentare cu *Software Cariogram* a elucidat că probabilitatea redusă semnificativ de evitare a apariției noilor cavități carioase la copi-

Tabelul 3

Valorile indicilor de experiență carioasă la copii

Loturile de copii	p	Indicele de prevalență a cariei dentare (%)	Indicatorii experienței carioase și a riscului carios (X±ES)		
			co	COA+co	COA
L ₁	p ₁	70,83±3,27 p ₁₋₀ <0,01	3,22±2,11 p ₁₋₀ <0,001	4,63±1,32 p ₁₋₀ <0,01	2,68±0,46 p ₁₋₀ <0,01
L ₀	p ₀	58,33±2,49	1,54±3,18	2,28±0,41	1,03±0,52

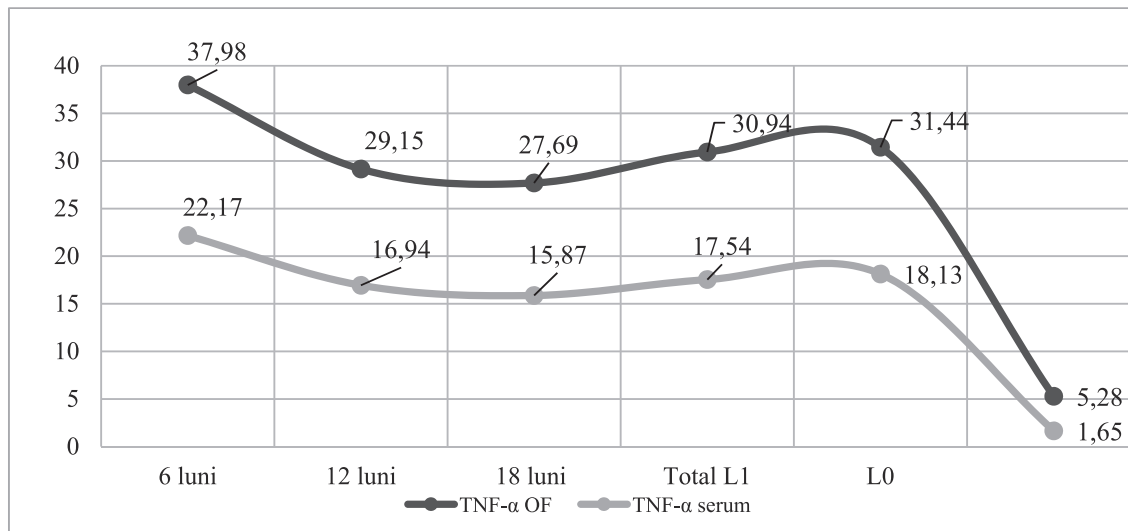


Figura 1. Nivelul TNF-α în fluidul oral și serul sangvin la copii (pg/ml).

Indicatorii de afectare prin caria dentară la copiii din lotul de cercetare și lotul martor diferă semnificativ. După cum denotă datele din tabelul 3, caria dentară a fost depistată la 70,83±3,27% dintre copiii cu tumori maligne în RCG, iar la copiii convențional sănătoși, respectiv la 58,33±2,49% (p<0,01). La subiecții din lotul L₁ s-au estimat valori statistic semnificativ crescute ale indicatorilor care reflectă experiență carioasă în dentiția definitivă (p<0,01), mixtă (p<0,01) și temporară (p<0,001): COA=2,68±0,46, COA+co=4,63±1,32, co=3,22±2,11, comparativ cu

ii cu tumori maligne în RCG (37,61±2,11%) și riscul cariogen mare, spre deosebire de probabilitatea înaltă de evitare a apariției noilor cavități carioase (72,37±2,81%) și riscul cariogen scăzut la copiii convențional sănătoși (t=11,0668, p<0,001). Astfel, riscul apariției cariei dentare la copiii cu tumori maligne în RCG a fost de 1,92 ori mai mare în comparație cu subiecții din lotul martor.

Analiza imunoenzimatică a depistat creșterea statistic semnificativă a nivelului TNF-α în serul sangvin și fluidul oral al copiilor cu tumori maligne în perio-

ada post-tratament, după finalizarea administrării RT, comparativ cu copiii convențional sănătoși (Fig. 1). Cele mai crescute valori a acestei citokine au fost estimate imediat după finalizarea RT, ($37,98 \pm 3,41$ pg/ml în FO și $22,17 \pm 2,63$ pg/ml în serul sangvin), iar în decurs de 1 an nivelul TNF- α a scăzut cu $10,29$ pg/ml în FO și $6,6$ pg/ml în serul sangvin. Concomitent cu apariția noilor cavități carioase și a cazurilor de carie complicată, s-a observat creșterea nivelului TNF- α în FO și serul sangvin, respectiv, cu $3,25$ și $1,67$ pg/ml. În lotul de copii convențional sănătoși nivelul TNF- α a fost în limitele normei ($5,28 \pm 1,36$ pg/ml în FO și $1,65 \pm 0,22$ pg/ml în serul sangvin).

Analiza corelațională a depistat relația directă puternică semnificativă statistic dintre indicele COA și nivelul TNF- α în FO ($r=0,89$, $p<0,001$) și serul sangvin ($r=0,82$, $p<0,01$) la copiii din lotul de cercetare. O relație directă s-a estimat dintre indicele care indică leziunile dentare complicate nerezolvate și TNF- α în FO ($r=0,96$, $p<0,001$) și serul sangvin ($r=0,89$, $p<0,01$). Totodată, la copiii convențional sănătoși nu s-a observat interdependența dintre nivelul TNF- α în FO, serul sangvin și indicatorii de experiență carioasă (Fig. 2).

Deoarece în literatura de specialitate au fost raportate mai multe date contradictorii referitor la legătura dintre nivelul TNF- α în serul sangvin și procesul de

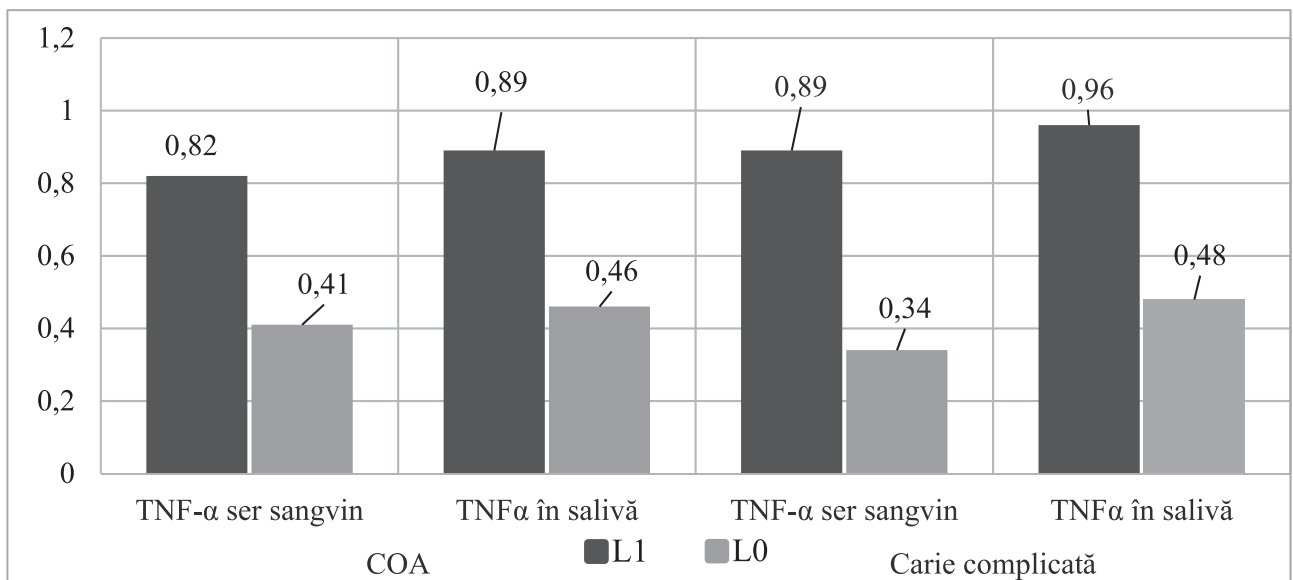


Figura 2. Relația dintre nivelul TNF- α în fluidul oral și serul sangvin indicii de experiență carioasă la copii.

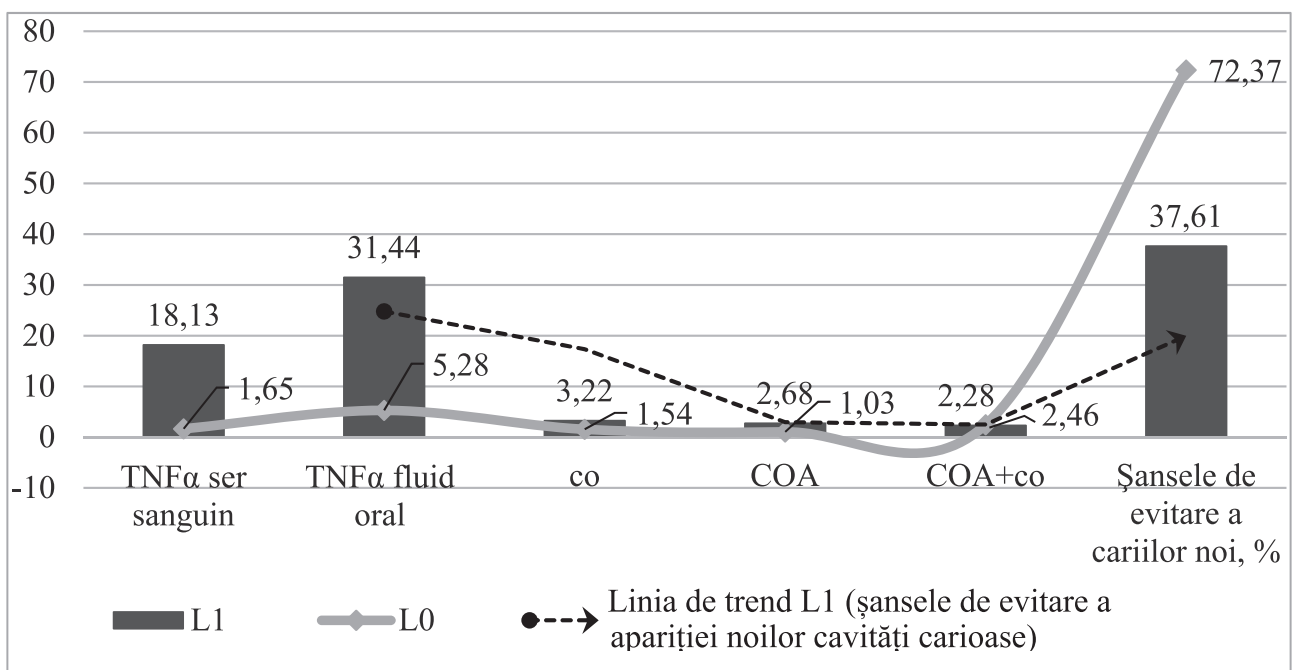


Figura 3. Relația dintre nivelul TNF- α în fluidul oral și serul sangvin, indicii de experiență carioasă și șansele de evitare a apariției cariilor noi la copii.

mineralizare a smalțului dentar, am considerat oportun studiul relației dintre concentrația TNF- α , în FO, serul sangvin și rezultatele estimării riscului cariogen la copiii incluși în studiu. Astfel, am depistat o relație inversă dintre nivelul TNF- α în FO ($-r=0,61$, $p<0,001$) și serul sangvin ($r=0,61$, $p<0,001$), indicii de experiență carioasă (co, COA și COA+co) și șansele de evitare a apariției noilor cavități carioase ($37,61\pm 2,11\%$) la copiii cu tumori maligne în RCG după finalizarea RT (Fig. 3). Linia de trend a indicelui care reflectă rezistența la acțiunea factorilor cariogeni (șansele de evitare a apariției noilor cavități carioase), estimat cu *Software Cariogram*, indică o eventuală o scăderea și mai pronunțată pentru acest indicator în timp, fapt care atenționează asupra creșterii riscului cariogen și necesității instituirii cât mai rapide a tratamentului cariilor și complicațiilor ei, de asemenea, asupra aplicării metodelor de prevenire a afecțiunilor dentare.

Discuții.

Producerea crescută a TNF α în OF și serul sangvin a fost depistată la copiii cu tumori maligne în RCG după finalizarea RT și cu carie dentară, în special la subiecții cu gradul moderat și intens de activitate carioasă și leziuni carioase nerezolvate. Mai mult, relația directă puternică între indicii COA și nivelul TNF- α în OF și serul sangvin este o dovadă a faptului că aceste citokine pot avea un rol semnificativ în evoluția rampantă a cariei dentare sau instalarea gradului intens de activitate carioasă. Creșterea semnificativă a nivelului TNF- α în FO la copiii nesupuși tratamentelor dentare ar putea fi explicată prin răspunsul imun la prezența focarelor de infecție. Acestea din urmă sunt consecința lipsei tratamentului adecvat la etapele timpurii de evoluție a procesului carios, precum și a cazurilor de carie complicată, fapt mult mai frecvent observat la copiii în lotul de cercetare comparativ cu cei convențional sănătoși. Rezultatele studiilor noastre și sunt în acord cu cele efectuate de mai mulți autori care au stabilit un răspuns imun similar la persoanele cu leziunile periapicale [28-33].

Totodată, nivelul crescut al TNF- α s-a depistat în lichidul oral și serul sangvin al copiilor liberi de carie dentară din loul de cercetare. Acest fapt poate fi provocat de starea defectuoasă a igienei orale și acumularea biofilmului dentar cariogen. În studiile noastre anterioare am depistat nivelul crescut semnificativ al TNF- α . În fluidul oral al copiilor cu numărul $\geq 10^5$ UFC/g a tulpinilor de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar [34] și altor autori care au confirmat supozițiile expuse de Cogulu D. și coaut., 2015, referitor la influența *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar și saliva asupra producerii crescute a citokinelor proinflamatorii [30]. O altă cauză a creșterii nivelului TNF- α în OF și serul sangvin ar putea fi particularitățile evo-

luției clinice a tumorilor maligne, inclusiv, durererea și efectuarea RT. Creșterea semnificativă a nivelului TNF- α în OF și serul sangvin după efectuarea RT ar putea fi explicată prin efectul radiosensibilizator și de amplificare a efectului citotoxic al TR, exercitat de această citokină pe de o parte și proprietățile sale antitumorale, efectele citotoxice, apoptotice asupra celulelor tumorale și antiangiogenice directe [22, 23], pe de altă parte.

Dezechilibrul citokinelor pro- și antiinflamatorii, inclusiv, producerea excesivă a TNF- α ar putea fi una din cauzele susceptibilității crescute la acțiunea factorilor cariogeni. Citokinele proinflamatorii, în special TNF- α , au o importanță deosebită în declanșarea și cronicizarea inflamației autoimune, inducând producerea de citokine și mediatori ai inflamației, antrenând în patogeneza cariei dentare. Este cunoscut că TNF- α posedă un șir de efecte biologice, inclusiv intensifică oxidarea peroxidică a lipidelor, stimulează producția de γ -interferon de către limfocitele T și apoptoza oligodendrocitelor, care produc mielină. Prso I. și coaut., 2007, au menționat că creșterea producerii citokinelor pro-inflamatorii ar putea exercita un efect benefic sau dăunător, în funcție de cantitatea în care sunt produse și perioada de timp în care producția lor este susținută [28]. Balto K. și coaut., 2001, Silva T. și coaut., 2005, Prso I. și coaut., 2007, Gornowicz A., 2012, Simbirtsev A., 2013 au sugerat că focarele cronice de infecție odontogenă determină expresia citokinelor pro-inflamatorii IL-1 β , TNF- α și a IL-6, care joacă un rol cheie în eliberarea mediatorilor care stimulează resorbția osoasă [28, 29, 31, 35-37]. Conform cercetărilor efectuate de Milehina S., 2012, citokinele pro-inflamatorii induc o producere excesivă a metaloproteinazei-9 matriciale, care nu este controlată în mod corespunzător de inhibitorul său tisular de tip II, ceea ce contribuie la intensificarea permeabilității și distrucția structurilor dentare [38].

Este cunoscut faptul că TNF- α joacă un rol cheie în eliberarea mediatorilor care stimulează resorbția osoasă, stimulând expresia locală a factorului RANKL (Receptor Activator of NF κ B Ligand) și diferențierea precursorilor de osteoclaste [39, 40]. S-a relatat că TNF- α inhibă activitatea fosfatazei alcaline și expresia genei ei [40], astfel, s-ar aștepta ca nivelul TNF- α să fie corelat direct cu un grad scăzut de mineralizare a smalțului dentar. Cu toate acestea, în literatura de specialitate nu este descrisă influența TNF- α asupra mineralizării mugurilor dentari. În studiul nostru am depistat că conținutul TNF- α în FO și serul sângui este corelat direct cu gradul de afectare prin caria dentară și sunt reduse considerabil șansele de evitare a apariției cariilor noi (evaluate cu aplicarea *Software Cariogram*). Așadar, în rezultatul studiului

efectuat a fost elucidat că una din cauzele rezistenței reduse la caria dentară a copiilor cu tumori maligne în RCG după finalizarea RT ar putea fi producerea în exces a TNF- α , atât la nivel local, cât și sistemic.

Concluzii.

La copiii cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului după administrarea radioterapiei nivelul TNF- α în OF este de 7,19 ori mai crescut, iar în serul sangvin – de 13,44 ori mai mare comparativ cu copiii convențional sănătoși. S-a depistat relația inversă puternică între nivelul TNF- α în OF și serul sangvin și șansele de evitare a apariției cavitațiilor carioase, fapt care indică rezistența scăzută la acțiunea factorilor cariogeni.

Aprecierea nivelului TNF- α în fluidul oral și serul sangvin, în complex cu alte metode de pronostic al cariei dentare, este o metodă informativă și importantă în diagnosticul timpuriu al cariei dentare, precum și de pronostic al gradului intens de activitate a procesului carios. Datele obținute argumentează necesitatea corecției măsurilor cariopreventive și de tratament al cariei dentare la copiii cu dezechilibru citochinic, în special – la subiecții cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului după administrarea radioterapiei.

Bibliografia.

1. Plan național de combatere a cancerului. București, 2022, 102 p. Disponibil la: <https://www.ms.ro>
2. Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului. Planul european de combatere a cancerului, Comisia pentru resurse naturale. Bruxelles, 2021, disponibil la: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/non_communicable_diseases/docs/eu_cancer-plan_en.pdf
3. Europe's Beating Cancer Plan Communication from the commission to the European Parliament and the Council. Bruxelles, 2021. Disponibil la: https://eu_cancer-plan_en_0.pdf (europa.eu)
4. GLOBOCAN 2020. Disponibil la: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
5. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series, nr. 782, 2020.
6. Țibîrnă Gh., et al. Epidemiologia tumorilor benigne și maligne la copii în Republica Moldova (1 an de activitate-2020). Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2021; 2(70): 8-23.
7. Grejdeanu T., Voloceai V. Calitatea vieții pacienților cu cancer. Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu", Probleme actuale de sănătate publică și management, Chișinău: CEP Medicina, 2011; 12(2):205-208.
8. National Comprehensive Cancer Network NCCN clinical practice guideline in oncology (NCCN guidelines) head and neck cancers. Disponibil la: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site.
9. Gouvêa Vasconcellos AF., et al. Impact of Clustering Oral Symptoms in the Pathogenesis of Radiation Caries: A Systematic Review. Caries Res, 2020; 54(2):113-126. doi: 10.1159/000504878. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31962337.
10. Gupta N., Pal M., Rawat S., et al. Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. Natl J Maxillofac Surg, 2015; 6:160-6. 10.4103/0975-5950.183870.
11. Rangel Palmier N., et al. Radiation-related caries assessment through the International Caries Detection and Assessment System and the Post-Radiation Dental Index. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2017, 124(4), 542-547.
12. Michelet M. Caries and periodontal disease in cancer survivors. Evid Based Dent, 2012; 13:70-73. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6400870>
13. Dobroś K., Hajto-Bryk J., Wróblewska M., Zarzecka J. Radiation-induced caries as the late effect of radiation therapy in the head and neck region. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2016; 20(4):287-90. doi: 10.5114/wo.2015.54081.
14. Lu H., Zha, Q., Guo, J. et al. Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. *Radiat Oncol*, 2019; 14(5). <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1208-1>
15. Aguiar G.P., Jham B.C., Magalhães C.S., Sensi L.G., Freire A.R. A review of the biological and clinical aspects of radiation caries. *J. Contemp. Dent. Pract*, 2009; 10:83-89.
16. Lieshout H.F., Bots C. P. The effect of radiotherapy on dental hard tissue—a systematic review. *Clin. Oral Investig*, 2014; 18:17-24. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1034-z>.
17. Silva A.R., Alves F.A., Berger S.B., Giannini M., Goes M.F., Lopes M.A. 2010. Radiation-related caries and early restoration failure in head and neck cancer patients. A polarized light microscopy and scanning electron microscopy study. *Support. Care Cancer*, 2010; 18:83-87. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0633-3>.
18. Al-Nawas, B., Grötz K.A. Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy. *Support. Care Cancer*, 2006; 14:291-296.
19. Escoda-Francolí, J., Rodríguez-Rodríguez A., Pérez-García S., Gargallo-Albiol J., and Gay-Escoda C.. 2011. Dental implications in oral cancer patients. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, 2011; 16(4):e508-13. doi: 10.4317/medoral.16.e508.16:e508-e513.
20. Sroussi HY., et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Me*, 2017; 12(6): 2918-2931.
21. Hey J., Seidel J., Schweyen R. et al. The influence of parotid gland sparing on radiation damages of dental hard tissues. *Clin Oral Invest*, 2013; 17:1619-1625. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0854-6>
22. Nandan GD., Kulkarni PG. Salivary Tumour Necrosis Factor- α as a Biomarker in Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019; 20(7): 2087-2093. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2087.
23. Roșu MC., Mihnea PD., Ardelean A., Moldovan SD., Popețiu RO., Totolici BD. Clinical significance of tumor necrosis factor-alpha and carcinoembryonic antigen in gastric cancer. *J Med Life*, 2022; 15(1):4-6. doi: 10.25122/jml-2020-0098. PMID: 35186129.

24. Oral health surveys: basic methods - 5th edition World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2013, 125 p.
25. Godoroja P, Spinei A, Spinei Iu. Stomatologie terapeutică pediatrică. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, Chișinău; 2003, 338 p.
26. Леус П.А., Денга О.В., Кабаев А.А., Кисельникова Л.П., Манрикан М.Е., Нарыкова А.А., Омельченко А.В., Смоляр Н.И., Спинеи А.Ф., Хамадеева А.М. Европейские индикаторы стоматологического здоровья детей школьного возраста. Стоматология детского возраста. 2013; 3:3-9.
27. Bratthall D. Cariogram - multifactorial risk assessment model for multifactorial disease. În: Community Dent Oral Epidemiol, 2005; 33:256-264.
28. Prso I.B., Kocjan W., Šimić H., et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin 6 in Human Periapical Lesions. În: Mediators of Inflammation, 2007: Article ID 38210, 4 p., doi:10.1155/2007/38210
29. Silva T.A., Garlet G.P., Lara V.S., Martins W., Jr, Silva J.S., Cunha F.Q. Differential expression of chemokines and chemokine receptors in inflammatory periapical diseases. În: *Oral Microbiology and Immunology*, 2005; 20(5): 310-316.
30. Cogulu D., Onay H., Ozdemir Y., Aslan G.I., Ozkinay F., Kutukculer N., Eronat C. Associations of interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, and IL-10 with dental caries. În: Journal of Oral Science, 2015; 57(1):31-36.
31. Gornowicz A., Bielawska A., Bielawski K., Grabowska S.Z., Wojcicka A., Zalewska M. et al. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. Ann Agric Environ Med, 2012; 219: 711-716.
32. Hahn C.L., Best A.M., Tew J.G. Comparison of type 1 and type 2 cytokine production by mononuclear cells cultured with *Streptococcus mutans* and selected other caries bacteria. În: J Endod, 2004; 30: 333-338.
33. Hirschfeld J., Dommisch H., Skora P., et.al. Neutrophil extracellular trap formation in supragingival biofilms. Int J Med Microbiol, 2015; 305(4-5):453-463.
34. Spinei A. Impact of cytokine profile on dental caries morbidity in children with severe diseases of the central nervous system. În: Romanian Journal of Dental Medicine, 2016; nr. 19(3): 166-190.
35. Balto K., Sasaki H., Stashenko P. Interleukin-6 deficiency increases inflammatory bone destruction. *Infection and Immunity*, 2001; 69(2):744-750.
36. Keller J.F., Carrouel F., Colomb E., et.al. Toll-like receptor 2 activation by lipoteichoic acid induces differential production of pro-inflammatory cytokines in human odontoblasts, dental pulp fibroblasts and immature dendritic cells. Immunobiology, 2010; 215:53-59. doi: 10.1016/j.imbio.2009.01.009.
37. Симбирцев А. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике. Медицинский академический журнал, 2013; 13 (1):7-22.
38. Милехина С. Состояние локального иммунитета и фосфорно-кальциевого обмена у детей с кариесом. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Владивосток, 2012, 23 p.
39. Teiji Wada T., Nakashima T., Hiroshi N., Penninger J.M. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends in Molecular Medicine, 2006, 12(1): 17-25.
40. Vernal R., Dezerega A., Dutzan N., et al. RANKL in human periapical granuloma: possible involvement in periapical bone destruction. *Oral Diseases*, 2006; 12(3):283-289.

Lucrarea a fost realizată în cadrul proiectului:
Programul de stat: „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii”, cifra: 20.80009.8007.06. Director proiect: dr. hab. șt. med., Acad. Țibîrnă Gheorghe