

УДК 616.314.17–008.1:612.017.1

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.60–62

Состояние мукозального иммунитета у пациентов с пародонтитом

А.А. Голицына, Ю.В. Югай, Ю.Ю. Первов, Т.Н. Климкина, В.К. Ковальчук

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Выполнено исследование уровней цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , интерлейкинов 4 и 13) и секреторного иммуноглобулина А в слюне 65 пациентов, страдавших хроническим пародонтитом, в т.ч. 30 – в сочетании с сахарным диабетом II типа. Показано достоверное увеличение концентрации всех цитокинов и снижение концентрации иммуноглобулина. У пациентов с пародонтитом без сопутствующей патологии установлены гиперпродукция фактора некроза опухоли- α и дефицит секреторного иммуноглобулина А. При пародонтите, протекавшем на фоне сахарного диабета, обнаружено более выраженное повышение концентраций обоих интерлейкинов.

Ключевые слова: пародонтит, сахарный диабет, цитокины, иммуноглобулины

В обеспечении мукозального иммунитета полости рта важное значение играет слюна с большим количеством антимикробных компонентов (лизоцим, иммуноглобулины, лактоферрин и др.) и десневая жидкость, содержащая цитокины, иммуноглобулины, лейкоциты. С нарушением мукозального иммунитета связывают развитие хронического генерализованного пародонтита, который занимает одно из ведущих мест в структуре стоматологических заболеваний [2]. В свою очередь, пародонтит – одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Воспаление пародонта, развивающееся на фоне нарушений углеводного обмена, характеризуется более тяжелым и неблагоприятным течением, что ухудшает состояние и качество жизни пациентов, приводя к потере зубов [3].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 65 больных (41 женщина и 24 мужчины), в возрасте от 30 до 60 лет. Средний возраст женщин составил 48,5 года, мужчин – 53,5 года. Пациенты были условно разделены на две группы: 1-я группа – 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин), страдавшие сахарным диабетом II типа и пародонтитом различной степени тяжести; 2-я группа – 35 пациентов (23 женщины и 12 мужчин) с пародонтитом различной степени тяжести без сопутствующей патологии.

Контролем послужили данные обследования 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу.

В качестве материала исследования использовалась слюна пациентов. Уровни фактора некроза опухоли- α (tumor necrosis factor α – TNF α), интерферона- γ (interferonum γ – INF γ), интерлейкина (interleukin – IL) 4 и 13 определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических реактивов R&D Diagnostics Inc (США), секреторного иммуноглобулина А (sIgA) – с помощью набора реактивов ИФА-БЕСТ (Россия). Учет резуль-

татов производили посредством иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Расчеты количества цитокинов и sIgA проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы SPSS v. 16 методами описательной статистики с вычислением средних и их стандартных ошибок ($M \pm m$). Достоверность разности между показателями групп оценивали с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты исследования

При анализе данных, полученных в результате исследования, установлено достоверное увеличение уровней TNF α в обеих группах наблюдения. Среди пациентов без сахарного диабета зарегистрировано более выраженное увеличение концентрации TNF α , чем в 1-й группе больных. Содержание INF γ в слюне также существенно увеличивалось, но достоверных различий между группами по этому показателю не установлено. Уровни IL-4 и IL-13 у пациентов обеих групп достоверно превышали контрольные показатели и были значимо выше на фоне сахарного диабета II типа. Концентрация sIgA была достоверно снижена у всех пациентов, причем в группе пациентов с пародонтитом без сопутствующей патологии установлено более выраженное снижение этого показателя (табл.).

Таблица

Уровни цитокинов и sIgA в слюне при пародонтите у пациентов с сахарным диабетом II типа и без сопутствующих заболеваний ($M \pm m$)

Субстрат	Контроль	1-я группа	2-я группа
TNF α , пг/мл	2,8 \pm 1,5	18,9 \pm 0,6 ^а	25,7 \pm 2,4 ^{а, б}
INF γ , пг/мл	12,4 \pm 1,5	223,9 \pm 0,3 ^а	225,4 \pm 0,5 ^а
IL-4, пг/мл	1,1 \pm 0,1	55,2 \pm 0,3 ^а	15,7 \pm 0,1 ^{а, б}
IL-13, пг/мл	3,9 \pm 0,3	153,3 \pm 5,0 ^а	125,8 \pm 2,6 ^{а, б}
sIgA, мг/л	207,5 \pm 11,3	159,6 \pm 4,8 ^а	119,7 \pm 4,6 ^{а, б}

^а Разница с контролем статистически значима.

^б Разница с 1-й группой статистически значима.

Обсуждение полученных данных

Провоспалительные цитокины вызывают подавление нормального процесса репарации фибробластами соединительной ткани. Важную роль в этом процессе играет фактор некроза опухоли, активирующий остеокластогенез [5]. В нашем исследовании было установлено достоверное увеличение уровней TNF α в обеих группах больных в сравнении с контролем, особо выраженное во 2-й группе. Так, в слюне пациентов с сопутствующей патологией зарегистрировано увеличение уровня TNF α в 6 раз, а у пациентов с пародонтитом без нарушений углеводного обмена – в 9 раз (табл.). Полученные данные согласуются с результатами других исследований, которые также указывают на локальное повышение концентрации этого цитокина при пародонтите [10]. Считается, что высокий локальный уровень TNF α свидетельствует о скоплении тучных клеток и макрофагов в очаге воспаления, которые служат основными продуцентами цитокинов, оказывающих деструктивное воздействие на ткани пародонта путем активации процессов перекисного окисления липидов и высвобождения агрессивных биологических веществ [7].

Роль INF γ у больных, страдающих пародонтитом, изучена недостаточно. При анализе наших показателей выявлено существенное увеличение его содержания у пациентов обеих групп. Однако между группами наблюдения не было установлено различий в концентрации этого цитокина. При анализе публикаций найден ряд разноречивых данных в отношении INF γ . Так T.G. Wilson et al. [15] писали, что экспрессия INF γ была значительно выше у лиц с пародонтитом, нежели у здоровых людей, тогда как Д.В. Шмидт и др. [10] получили прямо противоположные результаты.

IL-4 уменьшает деструктивно-воспалительный процесс в пародонтальных тканях, сдерживает остеопороз, стимулирует образование антител, а также подавляет синтез TNF α [11]. В ходе исследования было установлено увеличение содержания IL-4 у пациентов обеих групп. При этом у лиц с пародонтитом, развившимся на фоне сахарного диабета II типа, выявлено достоверное повышение этого показателя в 3,5 раза. Полученные данные согласуются с аналогичными исследованиями С.П. Яровой и др. [11], которые также обнаружили возрастание концентрации этого интерлейкина у больных сахарным диабетом и пародонтитом, но противоречат результатам исследований J.R. Gonzales et al. [12], установивших снижение содержания IL-4 в смешанной слюне и десневой жидкости при пародонтите.

IL-13, который вырабатывается Т-хелперами 2-го типа, обладает иммуносупрессивной и противовоспалительной активностью и служит модулятором функций моноцитов, макрофагов и В-лимфоцитов. Предполагают, что он играет важную роль в регуляции резорбции альвеолярной костной ткани [14]. Однако его значение в воспалительных заболеваниях

пародонта остается малоизученным. Анализ уровней IL-13 на нашем материале позволил установить его гиперпродукцию у пациентов обеих групп. При этом в слюне больных пародонтитом и сахарным диабетом определено увеличение его концентрации в 39 раз, а в группе лиц без нарушений углеводного обмена – в 32 раза. J.R. Gonzales et al. [13] также отмечали повышение уровня IL-13 в ротовой жидкости пациентов с пародонтитом. Предполагаем, что этот факт можно связать с его компенсаторной продукцией иммунными слизистой оболочкой полости рта.

Адаптивный иммунитет играет важную роль в защите организма. В частности, иммуноглобулины служат главным элементом специфической гуморальной антимикробной защиты. Основная роль в полости рта здесь отведена иммуноглобулину А. Существуют две его разновидности: сывороточный и секреторный [8]. Секреторный иммуноглобулин устойчив к протеолизу, что имеет важное биологическое значение, поскольку одним из механизмов антибактериальной защиты полости рта считается нарушение (под действием sIgA) адгезии бактерий [1]. На нашем материале установлено достоверное снижение уровня sIgA у пациентов обеих групп. Причем среди больных пародонтитом без сопутствующей патологии зарегистрировано более выраженное снижение этого показателя. При анализе данных, полученных другими авторами, в этом вопросе обнаруживаются противоречивые результаты. Например, Н.Н. Цыбиков др. [9] и Л.П. Малежик и др. [6] независимо друг от друга установили увеличение концентрации sIgA в слюне при хроническом пародонтите. В то же время М.В. Козодаева и др. [4], напротив, указывали на снижение соотношения «sIgA:IgA» при высоком содержании иммуноглобулина А в смешанной слюне, что свидетельствовало об уменьшении продукции секреторного компонента эпителиальными клетками слизистой оболочки полости рта. Можно предположить, что снижение концентрации sIgA может быть обусловлено причинами как местного, так и системного характера, с нарушением способности к его синтезу и формированием индуцированной недостаточности гуморального типа.

Таким образом, у пациентов, страдавших хроническим пародонтитом, в слюне зарегистрировано достоверное увеличение уровней TNF α , INF γ , IL-4 и IL-13 и снижение концентрации sIgA. В группе лиц с пародонтитом, протекавшим на фоне сахарного диабета II типа, установлено более значимое повышение уровней интерлейкинов. У больных пародонтитом без сопутствующей патологии обнаружена гиперпродукция TNF α и дефицит sIgA.

Полученные результаты свидетельствуют о клинически значимой несостоятельности как врожденного, так и адаптивного гуморального иммунитета, характеризующейся нарушением цитокинового баланса и гипопродукцией секреторного иммуноглобулина А, что обуславливает ослабление местной иммунной защиты полости рта.

Литература / References

1. Биктимерова О.О., Рединова Т.Л., Зорин А.Ю. Изменение клинических и иммунологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при лечении пробиотиками // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 3. С. 34–36.
Biktimerova O.O., Redinova T.L., Zorin A.Yu. Changes in clinical and immunological parameters of the oral cavity in patients with chronic generalized periodontitis in the treatment of probiotics // Pacific Medical Journal. 2014. No. 3. P. 34–36.
2. Журбенко В.А., Юдина С.М. Влияние озонотерапии на состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом пародонтите // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2013. № 4. С. 73–77.
Zhurbenko V.A., Yudina S.M. The effect of ozonotherapy on the state of mucosal immunity of the oral cavity in chronic periodontitis // Kursk Scientific and Practical Herald "The Man and His Health". 2013. No. 4. P. 73–77.
3. Зырянов Б.Н. Стоматологические маркеры поражения полости рта при сахарном диабете 2 типа у лиц среднего возраста // Молодой ученый. 2014. № 3. С. 178–181.
Zyryanov B.N. Dental markers of the oral cavity in type 2 diabetes mellitus in middle-aged people // Young Scientist. 2014. No. 3. P. 178–181.
4. Козодаева М.В., Иванова Е.В., Манулов Б.М. Состояние пародонта у больных сахарным диабетом (обзор) // Пародонтология. 2012. № 1. С. 3–7.
Kozodaeva M.V., Ivanova E.V., Manulov B.M. Condition of periodontal disease in patients with diabetes mellitus (review) // Parodontology. 2012. No. 1. P. 3–7.
5. Кулаков А.А., Зорина О.А., Борискина Ш.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. 2010. № 6. С. 72–77.
Kulakov A.A., Zorina O.A., Boriskina Sh.A. The role of protective factors in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases // Stomatology. 2010. No. 6. P. 72–77.
6. Малежик Л.П., Пинелис Ю.И., Малежик М.С. Некоторые аспекты иммунных реакций при хроническом генерализованном пародонтите у пожилых людей // Стоматология. 2011. № 6. С. 8–10.
Malyzhik L.P., Pinelis Yu.I., Malezhik M.S. Some aspects of immune reactions in chronic generalized periodontitis in elderly people // Dentistry. 2011. No. 6. P. 8–10.
7. Патрушева М.С., Михальченко В.Ф., Яковлева А.Т. Оценка цитокинового профиля и активности ферментов десневой жидкости у жителей г. Волгограда с интактным пародонтом и при пародонтите легкой степени тяжести // Живые и биосистемы. 2013. № 4. URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-4/article-7> (дата обращения: 03.08.2018 г.).
Patrusheva M.S., Mikhachenko V.F., Yakovleva A.T. Evaluation of the cytokine profile and activity of gingival fluid enzymes in Volgograd residents with intact parodontium and with mild periodontitis // Living and biosidic systems. 2013. No. 4. URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-4/article-7> (date of access: 03.08.2018).
8. Успенская О.А., Шевченко Е.А., Болтенко С.А. Современные методы лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у женщин с урогенитальной инфекцией и без нее // Современные проблемы науки и образования. 2015. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17642> (дата обращения: 03.08.2018 г.).
Uspenskaya O.A., Shevchenko E.A., Boltenko S.A. Modern methods of treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in women with urogenital infection and without it // Modern problems of science and education. 2015. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17642> (date of access: 03.08.2018).
9. Цыбиков Н.Н., Пинелис Ю.И., Малежик М.С., Малежик Л.П. Выявление иммуноглобулинов, антител против белков теплового шока и цитокина IL-8 в слюне больных хроническими заболеваниями пародонта // Медицинская иммунология. 2010. Т. 12, № 4–5. С. 421–424.
Tsybikov N.N., Pinelis Yu.I., Malezhik M.S., Malezhik L.P. Detection of immunoglobulins, antibodies against heat shock proteins and IL-8 cytokine in the saliva of patients with chronic periodontal diseases // Medical immunology. 2010. Vol. 12, No. 4–5. P. 421–424.
10. Шмидт Д.В., Шмагель К.В., Мозговая Л.А., Беляева О.В. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом // Стоматология. 2008. № 4. С. 33–38.
Shmidt D.V., Shmagel K.V., Mozgovaya L.A., Belyaeva O.V. State of local immunity in patients with chronic generalized periodontitis // Stomatology. 2008. No. 4. P. 33–38.
11. Ярова С.П., Саноян В.В., Белоус А.Ю., Скляренко Д.Е. Изучение иммунологических показателей сыворотки крови больных генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа // Вестник проблем биологии и медицины. 2009. № 4. С. 177–180.
Yarova S.P., Sanoyan V.V., Belous A.Yu., Sklyarenko D.E. The study of immunological parameters of blood serum of patients with generalized periodontitis against the background of type II diabetes mellitus // Bulletin of the problems of biology and medicine. 2009. No. 4. P. 177–180.
12. Gonzales J.R., Mann M., Stelzig J. [et al.]. Single-nucleotide polymorphisms in the IL-4 and IL-13 promoter region in aggressive periodontitis // J. Clin. Periodontol. 2007. Vol. 34. P. 473–479.
13. Gonzales J. R., Gröger S., Haley G. [et al.]. Production of interleukin-13 is influenced by the interleukin-4 –34TT and –590TT genotype in patients with aggressive periodontitis // Scandinavian Journal of Immunology. 2011. Vol. 73, No. 2. P. 128–134.
14. Mattes J., Yang M., Siqueira A. [et al.]. IL-13 induces airways hyperreactivity independently of IL-4Ra chain in the allergic lung // J. Immunol. 2001. Vol. 167. P. 1683–1692.
15. Wilson T.G., Kornman K. Fundamentals of periodontics. Tokyo: Quintessence Publishing Co., 2006. 564 p.

Поступила в редакцию 25.09.2018.

THE STATE OF MUCOSAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS

A.A. Golitsyna, Yu.V. Yugay, Yu.Yu. Pervov, T.N. Klimkina, V.K. Kovalchuk
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective. With the violation of mucosal immunity, the development of chronic generalized periodontitis is associated, which occupies one of the leading places in the structure of dental diseases. Of great interest are the immunological aspects of the formation of periodontal pathology in conditions of violations of carbohydrate metabolism.

Methods. 65 patients were examined, including: 30 patients – 1st group and 35 patients – 2nd group. The control group consisted of healthy volunteers (30 people). Levels of TNF α , INF γ , IL-4, IL-13 and sIgA were determined by the sandwich version of the enzyme-linked immunosorbent assay. The statistical processing of the material was carried out using the SPSS v 16 program.

Results. Significant increases in TNF α , INF γ , IL-4 and IL-13 levels were registered in both groups of patients, as well as a decrease in sIgA concentrations. In patients with periodontitis without concomitant pathology, hyperproduction of TNF α and a deficiency of sIgA have been established. In the group of patients suffering from periodontitis against the background of type II diabetes, a more significant increase in IL-4 and IL-13 was revealed.

Conclusions. the obtained results of the study testify to the clinically significant insolvency of both congenital and adaptive humoral immunity, characterized by a violation of the cytokine balance and hypo production of sIgA, which causes weakening of the local immune defense of the oral cavity.

Keywords: periodontitis, diabetes, cytokines, immunoglobulins

Pacific Medical Journal, 2018, No. 4, p. 60–62.