

Хайбуллина Р.Р., Герасимова Л.П., Гильмутдинова Л.Т., Астахова М.И., Кузнецова Л.И., Нафикова Ф.А.

## Роль цитокинов в механизме развития хронического генерализованного пародонтита

1 - ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа; 2 - ГБУЗ РБ Стоматологическая поликлиника, г. Октябрьский, Россия Минздрава России, г. Уфа

Khaybullina R.R., Gerasimova L.P., Gilmutdinova L.T., Astakhova M.I., Kuznetsova L.I., Nafikova A.F.

### The role of cytokines in the mechanism of development of chronic generalized periodontitis

#### Резюме

В статье представлены сведения о роли цитокинов в патогенетических механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта. Целью исследования послужило изучение механизмов цитокиновой регуляции при хроническом воспалительном процессе в тканях пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и бруксизмом. Методология. Объектом изучения стали 317 пациентов, имеющих заболевание пародонта легкой и средней степени тяжести. Исследовали в ротовой жидкости спектр цитокинов для выявления их роли в патогенетических механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта. Группу контроля составили 112 человек. Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Результаты. Среди пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом был выявлен статистически значимый дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Изменения состояния в их статусе цитокинов позволили определить информативные критерии обладающие прогнатической ценностью в ротовой жидкости, способствующие купированию воспалительных процессов. Выводы. Выявленные изменения свидетельствуют о срыве адаптационных процессов и развитии клинических симптомов заболевания пародонта.

**Ключевые слова:** цитокины, хронический генерализованный пародонтит, заболевания пародонта, ротовая жидкость, бруксизм

#### Summary

The article presents information on the role of cytokines in the pathogenetic mechanisms of development of chronic inflammation in periodontal tissues. The aim of the study was the investigation of the mechanisms of cytokine regulation in chronic inflammatory process in periodontal tissues in patients with chronic generalized periodontitis and bruxism. Methodology. The object of study steel 317 patients with periodontal disease easy and moderate severity. Investigated in oral fluid range of cytokines to determine their role in the pathogenetic mechanisms of development of chronic inflammation in periodontal tissues. The control group consisted of 112 people. Both groups were matched for age and sex. Results. Among patients with chronic generalized periodontitis were identified statisticheski significant imbalance of Pro - and anti-inflammatory cytokines. State changes in the status of cytokines has allowed to determine the informative criteria with prognathic value in the oral fluid, contributing to reduction in inflammation. Conclusions. The revealed changes testify to the breakdown of adaptive processes and the development of clinical symptoms of periodontal disease.

**Key words:** cytokines, chronic generalized periodontitis, periodontal disease, oral liquid, bruxism

#### Введение

В настоящее время внимание исследователей и целого ряда авторских групп сфокусировано на детальном выяснении роли цитокинов как «новая самостоятельная система саморегуляции» в развитии и формировании заболевания пародонта. Между тем анализ современной отечественной и зарубежной литературы показывает, что слизистая оболочка внутриротовой полости в норме на-

ходится в состоянии «контролируемого» воспаления, регулируемого сложным балансом воспалительных и противовоспалительных цитокинов. Цитокины представляют группу эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующие, главным образом, в формировании и регуляции защитно-приспособительных реакций организма при внедрении патогенов различного генеза и нарушении целостности тканей,

а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций [1]. Цитокины запускают комплекс интегративно-адаптивных реакций, вовлекая все типы клеток-эффекторов в элиминацию патогена. Начальные фазы воспалительного процесса на химические и иные полумы протекают с высвобождением провоспалительных цитокинов. Фазность цитокиновой регуляции проявляется закономерным адаптивно-компенсаторным увеличением продукции провоспалительных цитокинов, способствующих купированию воспалительных процессов [2]. При развитии воспалительного процесса в тканях пародонта, уровень провоспалительных цитокинов в большинстве случаев существенно возрастает [3]. Кроме того, в воспалительном процессе полости рта принимают активное участие и биологические среды как индикатор интегральной оценки состояния внутриротовой полости, довольно мало изученные в свете цитокинового гомеостаза ротовой и десневой жидкости [4,5].

Следовательно, выбранный нами для рассмотрения комплекс местных защитных факторов полости рта, а именно, система цитокинов, участвующие в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов, в том числе токсических в нарушении целостности тканей, позволяет всесторонне охарактеризовать механизмы, приводящие к развитию пародонтита, и возможности его патогенетического лечения.

**Цель исследования:** изучение механизмов цитокиновой регуляции при хроническом воспалительном процессе в тканях пародонта у работников нефтехимической промышленности, подвергавшихся в условиях производства воздействию комплекса токсических веществ.

## Материалы и методы

Исследования проводились на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО. Поэтому нами для изучения роли цитокинов в патогенетических механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта (МКБ-10: K05.3,  $n=32$ ) у 317 пациентов имеющих заболевание пародонта легкой и степеней тяжести исследовали в ротовой жидкости спектр цитокинов для выявления их роли в патогенетических механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта. Группу контроля составили 112 человек, обратившиеся за стоматологической помощью. Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Для изучения цитокинов использовалось специальное современное оборудование, включающее в себя установку «Bio-Plex» («Bio-Rad Laboratories») с набором реагентов для анализа цитокинов (Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Th1/Th2 Assay). Систему интерлейкинов IL-6 и IL-10 оценивали с использованием твердофазного иммуноферментного методов коммерческих диагностических наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия); IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) - иммуноферментным методом с использованием реагентов «ProCob» («Протениновый контур», Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе «Stat-Fax 2100», TGF-1 $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1

«Quintikin» (США); IL-4 и IL-8 - с помощью реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) по прилагаемым инструкциям, результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с применением пакета статистических программ STATISTICA v.6.0 (StatSoft Inc., США). Описательные статистики для количественных, нормально распределённых данных представлены в виде средней ошибки ( $M \pm m$ ). Количественные данные представлены в зависимости от характера распределения переменных в виде медианы (Me) и квартилей [Q25; Q75]. Для определения достоверности различий независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Описательные статистики для качественных признаков представлены абсолютными значениями и процентными долями. Сравнение групп проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Силу и направленность связи признаков оценивали по  $r$ -критерию корреляционной зависимости Спирмена. Влияние одного или нескольких независимых факторов на зависимую переменную определяли при помощи F-критерия однофакторного дисперсионного анализа. Критический уровень значимости  $r$  при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследований уровня провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, TGF-1 $\beta$ ) интерлейкинов в ротовой жидкости у больных ХГП лёгкой степени тяжести, показывают существенное количественное нарастание уровня медиаторов-иммунопептидов как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и снижение концентрации IL-4, TGF-1 $\beta$  (табл.1).

Максимальные сдвиги в концентрации цитокинов наблюдается у больных с средней степенью тяжести они также статистически значимо выражены, а степень изменения их уровня коррелирует с тяжестью заболевания.

Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг инфекции эффекторных клеток (нейтрофильных макрофагов), стимулируют их фагоцитарную и бактерицидную активность, и индуцируют запуск антиген-специфического иммунного ответа, что в совокупности способствует элиминации патогена. Однако дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов - увеличение содержания IL-1 $\beta$  и IL-8, являющихся хемоаттрактантами на фоне снижения уровня IL-4 и IL-10 приводит к неизбежному прогрессированию воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. Установленная корреляционная связь концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  от тяжести повреждения тканей пародонта представлена для IL-1 $\beta$  как обратная средняя зависимость ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,08$ ); для IL-6 как прямая средняя зависимость ( $r = 0,43$ ;  $p \leq 0,001$ ); для IL-8 как прямая средняя зависимость ( $r = 0,45$ ;  $p \leq 0,001$ ) и для TNF $\alpha$  как сильная прямая корреляционная связь ( $r = 0,85$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Содержание IL-10, являющееся ингибитором IL-1 $\beta$  и IL-8, снижается. Данный факт отражает одновремен-

Таблица 1. Содержание цитокинов ротовой жидкости пациентов с ХГП  
(медиана, интерквартильный размах)

Показатель (пг/мл)	Лица контрольной группы n=112	Больные с ХГП	
		Лёгкая n=159	Средняя n=158
IL-1β	30,5 [8,8 - 36,7]	74,2*** [41,1 - 142,4]	17,4*** [5,5 - 26,1]
IL-6	60,8 [24,3 - 75,5]	227,2*** [143,4 - 282,3]	28,6*** [21,1 - 40,5]
IL-8	16,0 [12,0 - 21,0]	52,6*** [45,8 - 62,5]	11,1*** [7,0 - 13,1]
IL-4	8,5 [3,4 - 12,1]	4,4*** [3,1 - 7,3]	42,2*** [35,3 - 57,9]
IL-10	5,3 [2,1 - 9,2]	2,8*** [2,5 - 4,2]	1,3*** [0,9 - 2,1]
TGF-1β	93,3 [36,2 - 129,2]	45,4*** [23,3; 64,1]	29,3*** [21,2; 52,1]
TNFα	24,4 [17,3 - 33,1]	55,2*** [46,3 - 121,9]	102,2*** [27,3 - 156,3]

Примечание. Здесь данные представлены в виде медиана (25-й, 75-й процентиль), статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Манна-Уитни.

p\*\*\* - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с лёгкой степенью ХГП ( $p \leq 0,001$ );  
p\*\*\* - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных со средней степенью ХГП ( $p \leq 0,001$ );  
p\*\*\* - вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с тяжёлой степенью ХГП ( $p \leq 0,001$ ).

ный запуск воспалительной реакции и механизмов репарации. По-видимому, повреждение тканей пародонта, а также процессы самоочищения полости рта приводят к активации воспалительного процесса на уровне зубодесневого соединения, в результате иммунные клетки как нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, мононуклеарные фагоциты концентрируются в очаге поражения, а их активация вызывает усиление синтеза интерлейкинов. При этом усиливается продукция провоспалительных цитокинов как IL-1β, IL-6 и IL-8, связанной с дисфункцией клеточно-опосредованных иммунных реакций на уровне зубодесневого соединения. Лимфоциты как участники иммунных реакций на уровне зубодесневого соединения активируют Th1-иммунный ответ, однако, недостаточная продукция IL-10 снижает антиинфекционную защиту, что приводит к обострению заболеваний пародонта.

## Заключение

На основании выше сказанного, можно сделать вывод, что среди пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и бруксизмом выявлен статистически значимый дисбаланс про- и противовоспалительных ци-

токинов. Изменения состояния в их статусе цитокинов позволили определить информативные критерии обладающие прогнатической ценностью в ротовой жидкости, способствующие купированию воспалительных процессов. Выявленные изменения свидетельствуют о срыве адаптационных процессов и развитии клинических симптомов заболевания пародонта.■

*Хайбуллина Расима Рашитовна к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, г. Уфа, Герасимова Лариса Павловна д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, г. Уфа, Гильмутдинова Лиля Талгатовна д.м.н., профессор, зав. кафедрой Медицинской реабилитации, физиотерапии и курортологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, г. Уфа, Астахова Маргарита Ивановна к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, г. Уфа, Кузнецова Лилия Ильинична к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, г. Уфа, Автор, ответственный за переписку - Хайбуллина Расима Рашитовна: rasimadiana@mail.ru*

## Литература:

1. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А.Кетлинский., А.С.Симбирцев – СПб, 2008.
2. Биохимические и патофизиологические маркёры химического воздействия на организм, их информативность и диагностическое значение / Р.И.Сабитова, Е.Д. Кравец, В.М. Самсонов, Д.Ф. Шакиров и [др.] // Клин. лаб. диаг. - 2016.-Т.61.-№ 1. - С.21-24.

3. *Оценка состояния неспецифической защиты организма рабочих при воздействии токсических факторов производства химии и нефтехимии / Р.И. Сабитова, Е.Д. Кравец, Э.Ф. Галиуллина, Д.Ф. Шакиров, Ф.Х. Камбаров, Р.Т. Буляков, В.М. Самсонов, Д.А. Еникеев // Казан, мед. журнал. - 2016. - № 5. - Т.97. - С.784-792.*
4. *Леус, П.А. Смешанная слюна (состав, свойства, функции) / П.А. Леус, О.С.Троцкая, С.С. Лобко, Л.И. Палий. - Минск, 2004.*
5. *Состояние полости рта и информативно-критериальные маркёры ротовой жидкостей для выявления патологии пародонта у рабочих нефтехимического производства и резинотехнической промышленности / Р.И. Сабитова, Э.Ф. Галиуллина, Р.Т. Буляков, Д.Ф. Шакиров // Зубаировские чтения: новое в коагулологии. Медицинская биохимия: достижения и перспективы. Сб. научных статей Росс, научно-практ. конф. - Казань, 2015. - С.95-101.*