

УДК 616.311.2-092

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А.И. Сабирова

Представлены данные об общности изменений цитокинового обмена при заболеваниях пародонта и метаболическом синдроме.

Ключевые слова: пародонтит; воспаление; цитокин; ИЛ-10; ИЛ-4; ИЛ-1 β ; ИЛ-8; ИЛ-6; ФНО- α .

CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS AND METABOLIC SYNDROME

A.I. Sabirova

It is submitted the data about the community changes of cytokine exchange between periodontal diseases and metabolic syndrome.

Keywords: periodontitis; inflammation; cytokine; IL-10; IL-4; IL-1 β ; IL-8; IL-6; TNF- α .

Формирование генерализованного пародонтита (ГП) сопровождается комплексом патологических изменений с преобладанием воспалительных и дистрофических явлений [1–3]. Последовательность основных патогенетических механизмов развития ГП можно представить следующим образом: маргинальное инфицирование и повреждение клеток десневого эпителия сопровождается включением в клеточных элементах этой области механизмов самоповреждения и гиперпродукцией биологически активных веществ – медиаторов и модуляторов воспаления, таких как цитокины, свободнорадикальные соединения, производные арахидонового цикла [4–5].

Активация воспаления в пародонте неразрывно связана также с системными процессами в организме, сопровождающимися воспалительным ответом. Данные изменения варьируют в зависимости от степени повреждения пародонта и отражают процессы местного воспаления и активации иммунных механизмов защиты. Иммунологические сдвиги при ГП характеризуются нарушениями во взаимодействии факторов неспецифической резистентности организма, угнетением клеточного и гуморального иммунитета, а также подавлением относительно автономной системы местного иммунитета с дисбалансом показателей цитокинов. Воспаление сопровождается нарушениями микроциркуляции, усилением явлений экссудации и клеточной инфильтрации, что способствует деполимеризации основного вещества сое-

динительной ткани десны, разрушению коллагена, нарушению транскапиллярного обмена. Резорбция компактной пластинки межзубной перегородки, проникновение воспаления в губчатое вещество и последующее его разрушение способствуют образованию глубоких костных карманов, вертикальной деструкции альвеолярного гребня. Ускоренные темпы ремоделирования в костной ткани, скопление и активизация остеокластов, инициированные воспалительным процессом, ведут к истончению костных перекладов, деградации органического матрикса, деструкции костной ткани. Воспалительные процессы, микробная агрессия способствуют истончению, разволокнению кортикальной пластинки. Все эти патофизиологические сдвиги формируют акантоз эпителия и замещение эпителия десневой борозды ротовым эпителием, нарушение зубодесневого прикрепления, образование десневого кармана и патологической грануляционной ткани [6].

Иммунологическая картина при генерализованном пародонтите

Активированные пародонтопатогенными микробами моноциты и макрофаги продуцируют каскад провоспалительных цитокинов, вызывая дисбаланс между их про- и противовоспалительным толчком. Развитие патологического процесса у больных пародонтитом сопровождается дисбалансом цитокинов, четко коррелирующим с тяжестью патологии, со значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов – наиболь-

шее повреждающее действие при заболеваниях пародонта характерно для интерлейкина -1β (IL- 1β) и ФНО- α и менее выраженным увеличением или даже снижением содержания интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-10 (IL-10) как противовоспалительных цитокинов, которые сдерживают деструктивно-воспалительный процесс в пародонте и подавляют остеопороз. Наибольший уровень в десневой жидкости определяется по содержанию ФНО- α , который достигает $268 \pm 37,16$ пкг/мл и превосходит таковой у практически здоровых лиц более чем в 7 раз. Наряду с этим, содержание противовоспалительного цитокина IL-4 в десневой жидкости при ХП составило $1,92 \pm 1,3$ пкг/мл, что более чем в 6,6 раза ниже, чем у практически здоровых лиц. Содержание IL-10 определяется на уровне $1,36 \pm 0,92$ пкг/мл, что в 2 раза ниже его содержания в десневой жидкости контрольных лиц [4, 7].

ФНО- α выделяется из иммунокомпетентных клеток при воспалительном процессе. Функции ФНО- α различны и варьируют от участия в процессах воспаления до регуляции апоптоза. ФНО- α играет важную роль в инициализации и координации межклеточных взаимодействий, способствуя развитию ответа иммунной системы на внедрение инфекционного агента. Основным его источником являются активированные макрофаги. Увеличение ФНО- α при воспалительно-деструктивных процессах пародонта носит защитный характер в отношении внедряющейся в его ткани микрофлоры. Известно, что ФНО- α оказывает ингибирующее влияние на рост стафилококков и обладает способностью нейтрализовать бактериальные токсины при грамотрицательных инфекциях, однако помимо защитной функции против инвазии микроорганизмов, ФНО- α выполняет также деструктивную роль в отношении тканевых структур [8–9].

ФНО- α стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, простагландинов и лейкотриенов, повышает экспрессию межклеточных и сосудистых молекул адгезии-1 (ICAM-1 и VCAM-1), задействованных в миграции лимфоцитов в патологический очаг, пролиферации фибробластов и синовиоцитов, стимулирует образование матриксных металлопротеиназ (ферментов, разрушающих соединительную ткань) и угнетает синтез их ингибиторов, активирует остеокласты.

ФНО- α рассматривается в качестве основного медиатора, определяющего развитие и прогрессирование воспаления в тканях пародонта. Повышение его содержания в ротовой, зубодесневой жидкостях (ЗДЖ) или в тканях пародонта при его воспалении показано многими исследователями [7, 10–11]. Есть данные, что при патологии

пародонта ФНО- α может обнаруживаться в зубодесневой жидкости еще до клинически значимых проявлений заболевания и служить, таким образом, в качестве его индикатора. ФНО- α отводится ключевые позиции в патогенезе воспалительно-индуцированной потери костной ткани при пародонтите. При изучении *in vitro* влияния ФНО- α на пролиферацию культуры остеобластов человека было показано, что в низких дозах он стимулирует ее, при введении же в больших дозах, либо в течение длительного времени – значительно подавляет [11]. Кроме того, ФНО- α тормозит дифференцировку клеток-предшественников остеобластов. Этот эффект осуществляется благодаря подавлению им фактора дифференцировки остеобластов RUNX2 [12].

Несостоятельность или недостаточная мощность контррегулирующих систем провоцирует избыточное выделение цитокинов. ИЛ-4 способен блокировать спонтанную и индуцированную продукцию ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- α , а также индуцировать экспрессию адгезивных молекул на макрофагальных клетках и способствовать их выходу в апоптоз. При недостатке ИЛ-4 местное противодействие отсутствует, и иммунная реакция больше не получает контррегуляции. Интерлейкин-10 (ИЛ-10) продуцируется Т-клетками. ИЛ-10 подавляет продукцию всех провоспалительных цитокинов и пролиферативный ответ Т-клеток на антигены.

Таким образом, снижение уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 в зубодесневой жидкости можно рассматривать как неблагоприятный признак течения хронического воспаления пародонта [4].

Иммунологическая картина при генерализованном пародонтите на фоне метаболического синдрома

Наличие ряда хронических заболеваний, протекающих с иммуновоспалительными реакциями, способствует формированию особенностей цитокиновой регуляции воспалительно-деструктивных изменений в пародонте [13]. Взаимосвязь между общесоматическими заболеваниями и состоянием органов полости рта обусловлена нарушениями метаболизма, гемодинамики, микроциркуляции, иммунологическими и нейрорегуляторными изменениями и сдвигами микробиоценоза [14]. Многочисленными исследованиями установлено, что возникновению существенных функциональных и морфологических изменений в пародонтальном комплексе способствуют универсальные патогенетические механизмы, формирующиеся при различных заболеваниях органов и систем.

Одним из таких заболеваний является метаболический синдром (МС), в основе патогенеза ко-

тогого лежит развитие абдоминального ожирения и формирование резистентности тканей к инсулину [15]. Для МС характерно состояние системного хронического слабовыраженного воспаления, сопровождающееся усилением выработки адипоцитами жировой ткани провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, ФНО- α , что способствует изменению иммунологической реактивности и развитию признаков иммунного воспаления. Хроническая гипергликемия активирует перекисное окисление липидов и способствует накоплению свободных радикалов, что приводит к поражению эндотелия сосудов. В крови появляются маркеры воспаления – С-реактивный белок, ФНО- α , увеличивается активность макрофагов. Перечисленные нарушения оказывают существенное влияние на возникновение и прогрессирование атеросклеротического процесса у больных с МС [16].

С другой стороны, следует учесть, что хроническая пародонтальная инфекция обеспечивает постоянное выделение провоспалительных цитокинов, которые могут быть связаны с развитием резистентности тканей к инсулину и плохим гликемическим контролем у пациентов с СД [17]. В воспаленных тканях пародонта, как правило, повышается уровень медиаторов воспаления, связанных с процессом разрушения тканей, таких как ФНО- α , ИЛ-6, простагландин E_2 и матриксные металлопротеиназы [18]. В дополнение к местной деструкции, при воспалении увеличивается проницаемость капилляров, что может привести к попаданию медиаторов воспаления, а также бактериальных продуктов в большой круг кровообращения. Эти медиаторы играют важную роль в патогенезе развития ИР и формированию компонентов МС [17].

Ген ФНО- α экспрессируется как в иммунных, так и в неиммунных клетках [9]. ФНО- α активирует JNK-киназу, фосфорилирующую сериновые остатки в субстрате рецептора инсулина (IRS-1), подавляет фосфорилирование тирозина и тем самым тормозит инсулиновый сигнал. Повышение содержания ФНО- α в сыворотке крови, как правило, сочетается с наличием ожирения, ИР, увеличением концентрации С-реактивного белка и ИЛ-6, а также ускорением апоптоза клеток.

Противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10) может угнетать продукцию ФНО- α и ослаблять его негативные эффекты. ИЛ-10 может функционировать как компонент механизма обратной связи: повышенные при МС уровни ФНО- α стимулируют секрецию ИЛ-10, а ИЛ-10, наоборот, подавляет избыточную активность провоспалительных цитокинов. Однако при воспалительных процессах ИЛ-10 во многих ситуациях индуцируется вместе с провоспалитель-

ными цитокинами и при МС продукция ИЛ-10 обычно ассоциируется с одновременным увеличением ФНО- α [19]. В то же время секреция ИЛ-10 может повышаться и независимо от ФНО- α [20]. Считается, как уже отмечалось, что ИЛ-10 играет при СД протективную роль, непосредственно подавляя секрецию ФНО- α и ослабляя его негативные эффекты. В связи с этим можно предполагать, что более высокие уровни ФНО- α при диабете обусловлены относительным дефицитом и, как следствие, уменьшением сдерживающего влияния ИЛ-10 [19]. Однако нельзя исключить и самостоятельную, независимую от ФНО- α , возможно, негативную роль ИЛ-10 при МС [20]. Необходимо отметить, что ИЛ-10 может оказывать не только иммуносупрессивное действие. Предполагается, что он играет более сложную роль в иммунорегуляции и оказывает стимулирующее влияние на В-лимфоциты [19].

Не решен вопрос наличия корреляционных изменений продукции цитокинов, как системного ответа на проявления ИР, и соответствующего цитокинового дисбаланса, реализующегося в тканях пародонта. Не изучены особенности дисбиоза пародонтального комплекса в условиях иммунопатологических сдвигов, сопровождающих ИР. Решение этих задач может послужить обоснованием для разработки методов профилактики и лечения ГП у лиц с проявлениями ИР [21].

Различные исследования [21–22] показали, что скейлинг (снятие твердых зубных отложений) и сглаживание поверхности корня, в дополнении с антибиотикотерапией и без нее, у пациентов с сахарным диабетом привели к клиническим улучшениям, в том числе сокращению глубины пародонтального кармана, уменьшению кровоточивости при зондировании и нагноения, а также к увеличению уровня клинического прикрепления десны.

Некоторые исследователи [23] предполагали, что улучшение состояния пародонта положительно повлияет на метаболический контроль, в то время как в других исследованиях этот положительный эффект не оценивался [24].

Таким образом, степень повреждения тканей пародонта находится в зависимости от соотношения силы повреждающих факторов и уровня защитноприспособительных механизмов, т. е. резистентности данного организма, где одну из главных ролей играет иммунная система тканей полости рта, связанная с общим иммунитетом, но и обладающая значительной автономией и саморегуляцией. Действительно, возникающие воспалительные инфильтраты в тканях пародонта представлены в основном иммунокомпетентными клетками, что свидетельствует о заинтересованности

иммунной системы в данном процессе. Развитие пародонтита сопровождается дисбалансом цитокиновой системы. Наблюдается повышение содержания провоспалительных цитокинов. Повышается также содержание цитокинов остеокластогенеза как в плазме, так и в десневой жидкости.

Таким образом, единство универсальных патогенетических механизмов развития воспалительного поражения пародонта, особенно у больных с инсулинорезистентностью, требует комплексной, динамической оценки цитокинового обмена у этой группы пациентов.

Литература

1. Грудянов А.И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Е.В. Фоменко. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 96 с.
2. Логинова Н.К. Патофизиология пародонта / Н.К. Логинова, А.И. Волошин. М.: Партнер, 1995. 108 с.
3. Kornman K.S. The role of local factors in the etiology of periodontal diseases / K.S. Kornman, H. Loe // J. Periodontology. 2000. Vol. 2. № 1. P. 83–97.
4. Мащенко И.С. Обмен цитокинов у больных генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко // Современная стоматология. 2004. № 1. С. 73–75.
5. Мельничук Г.М. Цитокиновый профиль слюны у больных генерализованным пародонтитом / Г.М. Мельничук // Современная стоматология. 2005. № 3 (31). С. 71–73.
6. Мащенко И.С. Механизмы формирования различной активности остеопороза в костных структурах пародонта больных генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян // Вісник стоматології. 2005. № 2. С. 41–44.
7. Шмидт Д.В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Шмидт. Пермь, 2009. 21 с.
8. Gilbert G., He X., Farmer P. et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha // Endocrinology. 2000. Vol. 141. P. 3956–3964.
9. Rossomando E., Kennedy J., Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as a possible indicator of periodontal disease in humans // Arch. Oral Biol. 1990. Vol. 35. № 6. P. 431–434.
10. Passoja A., Puijola I., Knuttila M., Niemelä O., Karttunen R., Raunio T. et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis // J Clin Periodontol. 2010; 37:881–7.
11. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response // Dent Today. 2010. Vol. 29. № 9. P. 60–62.
12. Gilbert G., He X., Farmer P. et al. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. № 4. P. 2695–2701.
13. Chaffee B.W., Weston S.J. Association between chronic periodontal disease and obesity: A systematic review and meta-analysis // Journal of Periodontology. 2010. № 81. P. 1708–1724.
14. Куторгин Г.Д. Состояние зубов и пародонта при сахарном диабете и гипотиреозе / Г.Д. Куторгин, Н.Б. Бородина, Ю.В. Коробова и др. // Стоматология нового тысячелетия: сб. тезисов. М.: Авиаиздат, 2002. С. 27–28.
15. Day K. Metabolic syndrome, or what job will: definitions and epidemiology / K. Day // Diab. Vasc. Dis. Res. 2007. Vol. 4. № 1. P. 32–38.
16. Ritchie C.S. Obesity and periodontal disease / C.S. Ritchie // Periodontol. 2007. № 44. P. 154–163.
17. Старикова И.В. Показатели местного иммунитета у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома / И.В. Старикова, Н.Н. Тригolos, Н.Ф. Алёшина и др. // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. С. 3–9.
18. Silva N., Dutzan N., Hernandez M. et al. Characterization of progressive periodontal lesions in chronic periodontitis patients: levels of chemokines, cytokines, matrix metalloproteinase-13, periodontal pathogens and inflammatory cells // J. Clin. Periodontol. 2008. Vol. 35. № 3. P. 206–214.
19. van Exel E., Gussekloo J., de Craen A.J., Frölich M., Bootsma-Van Der Wiel A., Westendorp R.G. Leiden Plus Study. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: The Leiden 85-Plus Study // Diabetes. 2002; 51:1088–92.
20. Nishida M., Moriyama T., Sugita Y., Yamauchi-Takahara K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome // Circ J. 2007; 71:1234–8.
21. Ефремов О.С. Особенности амбулаторного стоматологического приема больных, страдающих сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Ефремов; Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. М., 2007. 26 с.
22. Ведяева А.П. Оптимизация комплексного лечения больных быстро прогрессирующим пародонтитом с применением иммуномодулирующей терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.П. Ведяева. Саратов, 2011. 27 с.
23. Demmer R.T., Jacobs D.R., Jr, Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study // Diabetes Care. 2008; 31:1373–9.
24. Lazenby M.G., Crook M.A. The innate immune system and diabetes mellitus: the relevance of periodontitis? A hypothesis // Clin Sci (Lond). 2010. Aug 5;119(10):4.