

УДК [616.379-008.64:616.314.17-008.1]-07:616.15-078

А.А. Голицына, Ю.В. Югай, Е.В. Маркелова, А.Л. Романчук

*ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток*

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Представлены результаты исследования цитокинов TNF- α , INF- γ , IL-10, IL-17 у пациентов при пародонтите, с нарушением углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа) и без него. Проведено обследование 65 больных. Контрольную группу составили здоровые добровольцы в количестве 20 человек. Установлено достоверное системное увеличение уровней IL-17, INF- γ и снижение IL-10 у больных 1-й и 2-й групп в сравнении с контролем. Выявлено достоверное увеличение TNF- α и относительное снижение INF- γ у больных с нарушениями углеводного обмена.

Ключевые слова: пародонтит, сахарный диабет, TNF- α , INF- γ , IL-17, IL-10 в сыворотке крови.

Одной из самых актуальных и распространенных проблем современной стоматологии, согласно данным ВОЗ, являются болезни пародонта. Так, ведущей причиной потери зубов является воспалительно-деструктивное заболевание тканей и структур опорно-удерживающего комплекса зуба, получившее название пародонтит. Распространенность заболеваний пародонта у взрослого населения достигает 95 % [1]. Многочисленные исследования показывают, что заболевания пародонта наблюдаются гораздо чаще на фоне патологии углеводного обмена, такой как сахарный диабет [2]. У этих больных наблюдается двустороннее взаимное отягощение как влияния пародонтита на прогноз сахарного диабета, так и воздействия сахарного диабета на межклеточный матрикс, что проявляется потерей зубодесневого прикрепления, появлением пародонтальных карманов, кровоточивостью и, как следствие, потерей зубов [3]. В свою очередь, пародонтальная инфекция приводит к увеличению резистентности организма к инсулину и, как следствие, к гипергликемии, постоянному выделению провоспалительных цитокинов [4].

Целью нашего исследования явилась оценка уровней TNF- α , IL-17, INF- γ , IL-10 у пациентов с пародонтитом при нарушении углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа) и без него.

Материал и методы. Проведено обследование 65 больных в возрасте от 30 до 60 лет, которые распределены на две группы: 1-я (30 чел.) – пациенты, страдающие сахарным диабетом 2-го типа и пародонтитом различной степени тяжести; 2-я (35 чел.) – пациенты, страдающие пародонтитом различной степени тяжести без выявленной сопутствующей патологии. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы аналогичного возраста (20 чел.).

В качестве материала исследования использовали сыворотку крови пациентов. Уровни TNF- α , INF- γ , IL-17, IL-10 определяли иммуноферментным методом с применением реактивов «R&D Diagnostics Inc» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты учитывали с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Количество цитокинов рассчитывали путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы и выражали в пг/мл. Полученные данные статистически обработали.

Результаты. В таблице представлены уровни исследованных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с пародонтитом и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (1-я группа) и больных пародонтитом без соматической патологии (2-я группа).

© А.А. Голицына, Ю.В. Югай, Е.В. Маркелова, А.Л. Романчук, 2016

Уровни цитокинов в сыворотке крови при пародонтите у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без него, ($M \pm t$) пг/мл

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа (больные с пародонтитом и сахарным диабетом 2-го типа) n=30	2-я группа (больные с пародонтитом) n=35
TNF- α	6,15 \pm 0,40	16,11 \pm 1,53*** $p_1 < 0,001$	5,96 \pm 0,30
IL-17	4,61 \pm 0,70	10,61 \pm 0,08*** $p_1 > 0,05$	9,78 \pm 0,15***
INF- γ	12,31 \pm 1,30	27,87 \pm 0,57*** $p_1 < 0,05$	31,64 \pm 1,05***
IL-10	7,38 \pm 1,90	1,75 \pm 0,09*** $p_1 > 0,05$	1,94 \pm 0,20***

Примечание. *** $p < 0,001$; статистическая достоверность различий с контрольной группой; p_1 – статистическая достоверность различий между группами пациентов.

Анализ полученных данных показал, что уровень TNF- α у больных 2-й группы существенно не отличался от показателей контрольной группы ($p > 0,05$). Однако у пациентов 1-й группы наблюдалось системное увеличение этого показателя более чем в 2 раза в сравнении не только с контрольной, но и со 2-й группой больных ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$).

Содержание IL-17 в 1-й и 2-й группах превышало контрольные значения в 2 и более раза ($p < 0,001$). Существенных различий уровня IL-17 между группами больных не установлено.

При анализе показателя INF- γ выявлено достоверное увеличение его содержания у пациентов с пародонтитом без соматической патологии в 2,5 раза ($p < 0,001$), а у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа его содержание в сыворотке крови было повышенным в 2,2 раза ($p < 0,001$). Однако в 1-й группе определено снижение его содержания в сравнении со 2-й группой ($p_1 < 0,05$).

Оценка противовоспалительного цитокина IL-10 показала уменьшение его концентраций в обеих группах в сравнении с контролем ($p < 0,001$). Показатели IL-10 в исследуемых группах между собой достоверно не различались ($p_1 > 0,05$).

Коэффициент соотношения провоспалительных к противовоспалительным цитокинам превышал контрольные значения более чем в 9 раз. Это особенно выражено в группе пациентов, страдающих пародонтитом на фоне метаболических нарушений: 31,2 \pm 1,2 в 1-й группе, 24,43 \pm 0,29 во 2-й группе, $p < 0,001$, против 3,12 \pm 0,8 в контроле.

Обсуждение результатов. Длительная, избыточная продукция провоспалительных цитокинов нарушает тканевую репарацию,

вызывает угнетение физиологического процесса восстановления фибробластами соединительной ткани. Многочисленными исследованиями доказано, что наибольшее разрушающее действие на ткани пародонта отведено TNF- α [5]. Считается, что немаловажная роль TNF- α в этом механизме реализуется посредством активации остеокластогенеза [6]. TNF- α способен влиять на синтез адипонектина, секретируемого адипоцитами жировой ткани, который участвует в развитии воспалительных заболеваний пародонта [7]. В нашем исследовании у пациентов 1-й группы наблюдалось системное увеличение TNF- α более чем в 2 раза в сравнении не только с контрольной, но и со 2-й группой больных ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$). Вероятно, гиперпродукция TNF- α у пациентов с нарушением углеводного обмена опосредованно влияет на деструктивные процессы в тканях пародонта, что подтверждается аналогичными исследованиями Ф.Ю. Дауровой с соавт., где было установлено достоверное повышение TNF- α у данной категории пациентов [1].

Содержание IL-17 в 1-й и 2-й группах превышало контрольные значения ($p < 0,001$), но его уровень не зависел от нарушений углеводного обмена. Главной его функцией является активация нейтрофилов и макрофагов в зоне воспаления, увеличение активности TNF- α , INF- γ [8]. IL-17 обладает синергизмом с TNF- α [9]. Имеются данные, что IL-17 усиливает дифференцировку остеобластов в зрелые остеокласты [10]. Это позволяет считать, что повышение продукции IL-17 связано именно с развитием пародонтита.

При анализе показателей INF- γ выявлено достоверное увеличение его содержания у

пациентов как с пародонтитом, так и с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Однако в 1-й группе определено уменьшение его содержания в сравнении со 2-й группой, что может быть связано с истощением его продукции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. При анализе литературы выявлен ряд разноречивых данных в отношении INF- γ . Так, T.G. Wilson с соавт. отметил, что экспрессия INF- γ значительно выше у лиц с пародонтитом, нежели у клинически здоровых людей [11]. В то же время, согласно другим исследованиям, в сыворотке крови наблюдалось резкое снижение показателей INF- γ , а также определен вторичный иммунодефицит по Т-клеточному типу [12]. Н. Kobayaashi с соавт. не выявил связи между продукцией INF- γ и состоянием тканей пародонта, которое оценивали по степени резорбции кости и глубине пародонтальных карманов [13].

Противовоспалительный цитокин IL-10 является важным эндогенным регулятором в резорбции альвеолярной костной ткани [14]. Исследование этого цитокина позволило установить уменьшение его концентрации в обеих группах в сравнении с контрольной группой. Однако показатели IL-10 в исследуемых группах между собой достоверно не различались. Это свидетельствует о его значении в развитии воспалительных процессов в пародонтальных тканях. При гипопродукции IL-10 снижена противовоспалительная защита, что способствует развитию хронической инфекции. Исследования других авторов неоднозначны, ряд ученых свидетельствуют о системном увеличении его концен-

трации у лиц с пародонтитом в сравнении со здоровыми людьми [14]. В то же время Д.В. Шмидт с соавт. не установили достоверных различий между уровнями IL-10 у здоровых субъектов и лиц с пародонтитом [12].

Развивающийся воспалительный процесс индуцирует выработку иммунокомпетентными клетками как про-, так и противовоспалительных цитокинов [15]. Равновесие между эффектами про- и противовоспалительных цитокинов влияет на исход процесса.

Коэффициент соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным значительно превышал контрольные значения, особенно в группе страдающих пародонтитом на фоне метаболических нарушений ($31,2 \pm 1,2$ против $3,12 \pm 0,8$; $p < 0,001$), что в целом отражает активность воспалительного процесса.

Таким образом у пациентов обеих групп выявлено увеличение показателей INF- γ и IL-17, уменьшение концентрации IL-10. Уровень TNF- α значительно выше у пациентов с нарушением углеводного обмена, в 2 раза превышает контрольное значение и уровень цитокина у лиц с пародонтитом.

Что касается больных 2-й группы, обнаружено достоверное повышение INF- γ , IL-17 и уменьшение TNF- α , IL-10 в сравнении с контрольной группой, что свидетельствует о влиянии патологии тканей пародонта на иммунорегуляторную систему организма.

Все сказанное свидетельствует об активации врожденного иммунитета с превалированием провоспалительных механизмов у пациентов с пародонтитом.

Литература

1. Биктимерова О.О. Изменение клинических и иммунологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при лечении пробиотиками / О.О. Биктимерова, Т.Л. Рединова, А.Ю. Зорин // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 34–36.
2. Taylor J.J. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes / J.J. Taylor, P.M. Preshaw, E. Lalla // J. Clin. Periodontol. – 2013; Apr. – Vol. 40 (14). – P. 113.
3. Роль иммуновоспалительной активации в развитии воспалительных заболеваний пародонта у больных с сахарным диабетом / Ф.Ю. Даурова, Д.К. Льянова, С.А. Авдольян, В.М. Слонова // Вестник РУДН. Серия Медицина. – 2008. – № 2. – С. 29–32.
4. Зырянов Б.Н. Стоматологические маркеры поражения полости рта при сахарном диабете 2 типа у лиц среднего возраста / Б.Н. Зырянов // Молодой ученый. – 2014. – № 3. – С. 178–181.
5. IL-1 gene polymorphism and periodontal status of HIV Brazilians on highly active antiretroviral therapy / L.S. de Goncalves, S.M. Ferreira, C.O. Souza, A.P. Colombo // Acquir Immune Defic. Syndr. – 2012. – Vol. 20. – P. 1779–1781.
6. Кулаков А.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.А. Кулаков, О.А. Зорина, Щ.А. Борискина // Стоматология. – 2010. – № 6. – С. 72–77.

7. Gurav A.N. Periodontitis and insulin resistance: Casual or causal relationship? // *Diabetes Metab J.* – 2012. – Vol. 36 (6). – P. 404–411.
8. Eklund C.M. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation / C.M. Eklund // *Adv. Clin. Chem.* – 2009. – Vol. 48. – P. 111–136.
9. Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss / S.R. Lester, J.L. Bain, R.B. Johnson, F.G. Serio // *J. Periodontol.* – 2007 Aug. – Vol. 78 (8). – P. 1545–1550.
10. Lubbets E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis / E. Lubbets // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015 Oct. – Vol. 11 (10). – P. 562.
11. Wilson T.G. Fundamentals of periodontics / T.G. Wilson, K. Kornman. – Tokyo: Quintessence Publishing Co, 2006. – 564 p.
12. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д.В. Шмидт, К.В. Шмагель, Л.А. Мозговая, О.В. Беляева // *Стоматология.* – 2008. – № 4. – С. 33–38.
13. Individual diversities in interferon gamma production by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with periodontopathic bacteria / H. Kobayaashi, T. Nagasawa, M. Aramaki, et al. // *J. Periodontol. Res.* – 2011. – Vol. 35 (6). – P. 319–328.
14. Доржиева З.В. Роль цитокинов в регуляции воспаления тканей пародонта у больных с сахарным диабетом 2-го типа / З.В. Доржиева, О.О. Спасова // *Российский стоматологический журнал.* – 2008. – № 6. – С. 28–29.
15. Ярилин А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

А.А. Голицина, Ю.В. Югай, Є.В. Маркелова, А.Л. Романчук

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ПАРОДОНТИТІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Представлені результати дослідження цитокинів TNF- α , INF- γ , IL-10, IL-17 у пацієнтів при пародонтиті з порушенням вуглеводного обміну (цукровий діабет 2-го типу) і без нього. Проведено обстеження 65 хворих. Контрольну групу склали здорові добровольці в кількості 20 чоловік. Встановлено достовірне системне збільшення рівнів IL-17, INF- γ і зниження IL-10 у хворих 1-ї і 2-ї груп порівняно з контролем. Виявлено достовірне збільшення TNF- γ і відносне зниження INF- γ у хворих з порушеннями вуглеводного обміну.

Ключові слова: пародонтит, цукровий діабет, TNF- α , INF- γ , IL-17, IL-10 в сироватці крові.

A.A. Golitsyna, Yu.V. Yugaj, E.V. Markelova, A.L. Romanchuk

ANALYSIS OF INDEXES OF CYTOKIN WHEY OF BLOOD AT PARODONTITE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Presented results of research of cytokin of TNF- α , INF- γ , IL-10, IL-17 for patients at parodontitis, with violation of carbohydrate exchange (diabetes mellitus of 2th tipe) and without him. An inspection is conducted 65 patients. A control group was made by healthy volunteers in an amount 20 persons. Is the reliable system increase levels of IL-17 set, INF- γ and decline of IL-10 for the patients of 1st and 2nd groups by comparison to control. Found out the reliable increase of TNF- α and relative decline of INF- α for patients with violations of carbohydrate exchange.

Key words: periodontitis, diabetes mellitus, TNF- α , INF- γ , IL-17, IL-10 in serum.

Поступила 11.03.16