

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ФНО- α И ИЛ-1 β В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА

Самигуллина Л.И.¹, Таминдарова Р.Р.²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия (450000, Уфа, ул. Ленина,3), e-mail: liana_sam@inbox.ru

²НИИ пересадки зубов «Витадент», Уфа, Россия (450001, Уфа, ул. Бабушкина, 52), e-mail: alstase@rambler.ru

Целью настоящей работы явилась систематизация данных литературы об участии провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в развитии хронического пародонтита. Показано, что локальная экспрессия этих цитокинов при воспалении пародонта является повышенной и напрямую взаимосвязана с тяжестью клинических проявлений заболевания и степенью деструкции его тканей. Приведены убедительные доказательства костнорезорбтивной активности ФНО- α и ИЛ-1 β , а также освещены ее возможные механизмы. Сообщается, что ФНО- α и ИЛ-1 β способны индуцировать остеокластогенез как путем прямого влияния на клетки костной ткани, так опосредованно через воздействие на регуляторы их метаболизма. Вышеизложенное определяет перспективность оптимизации лечения ХГП с помощью антицитокиновой терапии.

Ключевые слова: ФНО- α , ИЛ-1 β , резорбция альвеолярной кости, хронический пародонтит.

PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES TNF- α AND IL-1 β IN REGULATION OF BONE TISSUE METABOLISM AND THEIR ROLE IN PATOGENESIS OF CHRONIC PERIODONTITIS

Samigullina L.I.¹, Tamindarova R.R.²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia (450000, Ufa, street Lenina, 3), e-mail: liana_sam@inbox.ru

²SRI "Vitadent", Ufa, Russia (450001, Ufa, street Babushkina, 52), e-mail: alstase@rambler.ru

The purpose of the present study was to systematize the literature data on the participation of pro-inflammatory cytokines TNF - α and IL -1 β in the regulation of bone metabolism and their role in the development of chronic periodontitis. It is shown that the local expression of these cytokines in periodontal inflammation is increased and is directly interconnected with the severity of clinical manifestations of the disease and extent of destruction of involved tissues. Compelling evidence of boneresorptive activity of TNF - α and IL -1 β is presented and its possible mechanisms are highlighted. It is reported that TNF - α and IL -1 β are able to induce osteoclastogenesis as by direct influence on bone cells, so indirectly through effect on their metabolism regulators. The above defines prospects of optimization of treatment of chronic periodontitis using anti-cytokine therapy.

Keywords: TNF- α , IL-1 β , alveolar bone resorption, chronic periodontitis.

В последние годы важную роль в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (ХГП) многие исследователи отводят цитокинам. Они являются ведущими медиаторами воспаления, контролирующими его на всех этапах иммунного ответа хозяина, начиная от инвазии пародонта микроорганизмами и заканчивая деструкцией альвеолярной кости.

Цитокины – большая группа соединений, выступающих в роли молекул-посредников при межклеточной передаче сигналов. К цитокинам относятся интерфероны, интерлейкины, группа факторов некроза опухолей (ФНО), хемокины, колониестимулирующие факторы (КСФ), трансформирующие ростовые факторы и некоторые другие. Секретируются они, главным образом, Т-клетками и макрофагами, а также другими типами клеток, включая

эпителиальные, остеобласты и фибробласты. Изначально они были открыты как регуляторы иммунных и гемопоэтических клеток. В настоящее время им отводится громадное значение в процессах костного метаболизма, в том числе заметное участие в бактериально-индуцированной потере альвеолярной кости.

При патологии пародонта в его тканях продуцируется избыточное количество провоспалительных цитокинов, среди которых особого внимания заслуживают фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) [3,18,47]. Считается, что преимущественно эти медиаторы ответственны за резорбцию его твердых и мягких структур [23,37,15].

ФНО- α выделяется из иммунокомпетентных клеток при воспалительном процессе. Играет важную роль в инициализации и координации межклеточных взаимодействий, способствуя развитию ответа иммунной системы на внедрение инфекционного агента. Основным его источником являются активированные макрофаги.

Функции ФНО- α различны и варьируют от участия в процессах воспаления до регуляции апоптоза. 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 [6,42,50]. Есть данные, что при патологии последнего он может обнаруживаться в зубодесневой жидкости еще до клинически значимых проявлений заболевания и служить, таким образом, в качестве его индикатора [38]. Вероятно, увеличение ФНО- α при воспалительно-деструктивных процессах пародонта носит протективный 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 [4]. Установлена прямая взаимосвязь между присутствием *Porphyromonas gingivalis* в ротовой полости лиц с патологией пародонта и экспрессией в его тканях ФНО- α [34]. Однако помимо защитной функции против инвазии микроорганизмов, ФНО- α выполняет также деструктивную роль в

отношении тканевых структур. Ему отводятся ключевые позиции в патогенезе воспалительно-индуцированной потери костной ткани при пародонтите [48].

ИЛ-1 β – провоспалительный цитокин, которому принадлежит ведущая роль в процессах острого и хронического воспаления как местного, так и системного характера. Секретируется преимущественно макрофагами, а также Т-лимфоцитами, фибробластами и клетками эпителия.

Под влиянием липополисахаридов клеточной стенки пародонтопатогенной микрофлоры происходит стимуляция продукции ИЛ-1 β макрофагами. Далее посредством аутокринных механизмов он сам активирует свою выработку.

ИЛ-1 β индуцирует продукцию матриксных металлопротеиназ, тормозит синтез их ингибиторов, повышает продукцию RANKL и функциональную активность остеокластов. Также установлено, что ИЛ-1 β тормозит миграцию остеобластов [26]. Напротив, угнетение ИЛ-1 сопровождается значительным замедлением «движения» воспалительного инфильтрата в сторону кости и подавлением ее потери [14]. А. Bakker и др. (2009) сообщают, что данный цитокин вызывает апоптоз остеоцитов [7].

Повышенные уровни ИЛ-1 β в ЗДЖ и слюне пациентов с ХГП напрямую взаимосвязаны с тяжестью поражений, а также клиническими симптомами заболевания [1,5,40,44]. По мнению ряда авторов, наличие корреляции между концентрацией ИЛ-1 β и степенью тяжести воспалительных и деструктивных процессов в пародонте делает данный цитокин ценным диагностическим маркером его патологии [2,39,29].

ФНО- α и ИЛ-1 β вовлечены в различные патогенетические звенья деструкции костной ткани: с одной стороны, активируя деятельность остеокластов, с другой – подавляя выживаемость и функциональную активность остеобластов.

В исследованиях *in vitro* ИЛ-1 и ФНО стимулировали образование остеокластоподобных клеток [16]. Ингибиторы же этих цитокинов в экспериментах на приматах снижали потерю пародонтальной кости и степени прикрепления соединительной ткани [13,14,24].

Установлено, что ИЛ-1 активирует остеокластогенез и резорбцию кости, главным образом, посредством регулирования рецептора активатора лиганда ядерного фактора (RANKL), а ФНО способен индуцировать его как напрямую, так и опосредованно через RANKL [33,46,48]. По данным других авторов, ФНО- α и ИЛ-1 β вызывают остеокластогенез в культуре клеток мышей только в присутствии макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) [28].

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 [19]. Кроме того, ФНО- α тормозит дифференцировку клеток-предшественников остеобластов [22]. L. Gilbert и др. (2002) полагают, что этот эффект осуществляется благодаря подавлению им фактора дифференцировки последних – RUNX2 [21]. Снижение экспрессии RUNX2 под влиянием ФНО- α и ИЛ-1 β наблюдали J. Ding и др. (2009), R. Huang и др. (2014) [17,27]. D. Lacey и др. (2009) сообщают, что данные цитокины *in vitro* ингибируют остеогенную дифференцировку из мезенхимальных стволовых клеток [31]. Помимо угнетения минерализации кости, они предотвращали связанные с дифференцировкой повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), экспрессию генов для (ЩФ), альфа1-проколлагена, RUNX2 и osterix (другого транскрипционного фактора дифференцировки остеобластов). При этом для ФНО- α было показано подавление экспрессии мРНК остеоонектина и остеоопонтина, а для ИЛ-1 β -снижение пролиферации клеток.

М. Kuzushima и др. (2006) в экспериментах на мышах показали, что введение ФНО- α , ИЛ-1 β инициирует апоптоз преosteобластических клеток [30]. По данным М. Tsuboi и др. (1999), ФНО- α и ИЛ-1 β могут как напрямую стимулировать апоптоз остеобластов или их предшественников, так и опосредованно через проапоптотический медиатор FAS [45]. Y. Behl и др. (2008) установили, что апоптоз преosteобластических клеток, индуцированный провоспалительными цитокинами, осуществляется посредством проапоптотического фактора транскрипции FOXO1, регулирующего экспрессию проапоптотических генов, включая FAS-ассоциированные [8]. В исследованиях других авторов было показано, что снижение активности остеобластов может реализоваться за счет подавления цитокинами матриксных протеинов кости (коллагеновых и неколлагеновых). Так, М. Centrella и др. (1988) сообщают, что ФНО- α уменьшает синтез коллагена и активность ЩФ в культуре остеобластов, полученных из фетальной теменной кости крыс, а R. Taichman, P. Hauschka (1992), J. Ding и др. (2009) о том, что ФНО- α и ИЛ-1 β подавляют выработку остеобластами остеокальцина [10,43,17]. Y. Park и др. (2009) полагают, что подавляющее влияние данных цитокинов на рост остеобластов опосредован через продукцию оксида азота: в культуре мышечных остеобластов свода черепа ФНО- α и ИЛ-1 β инициировали экспрессию гена индуцибельной NO-синтазы и выделение NO [36].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 β , обладая костнорезорбтивной активностью, играют важную роль в патогенезе ХГП и ассоциированной с ним потере альвеолярной кости.

Список литературы

1. Ведяева А.П. Оптимизация комплексного лечения больных быстро прогрессирующим пародонтитом с применением иммуномодулирующей терапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2011. – 27 с.
2. Волкова М.Н., Янченко В.В. Исследование интерлейкина 1 β , интерферона γ , интерлейкина 2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтальноздоровых // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 46–51.
3. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2007. – 24 с.
4. Потапнев А.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Иммунология. – 2003. – № 2. – С.9-13.
5. Сафонова Т.А. Клинико-иммунологическое исследование эффективности применения препарата «Беталейкин» в комплексном лечении пародонтита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2010. – 24 с.
6. Шмидт Д.В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2009. – 21 с.
7. Bakker A., Silva V., Krishnan R. et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta modulate calcium and nitric oxide signaling in mechanically stimulated osteocytes // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol.60, №11.- P.3336-3345.
8. Behl Y., Sequeira M., Qrtiz J. et al. Activation of the acquired immune response reduces coupled bone formation in response to a periodontal pathogen // J. Immunol. – 2008. – Vol.181, № 12. – P. 8711-8718.
9. Benrachadi L., Bouziane A., Azziman Z. et al. Screening for periodontopathogenic bacteria in severe chronic periodontitis in a Moroccan population // Med. Mal. Infect. – 2012. – Vol.42, № 12. – P. 599-602.
10. Centrella M., McCarthy T., Canalis E. Tumor necrosis factor-alpha inhibits collagen synthesis and alkaline phosphatase activity independently of its effect on deoxyribonucleic acid synthesis in osteoblast-enriched bone cell cultures // Endocrinology. – 1988. – Vol.123, № 3. – P.1442-1448.
11. Cochran D. Inflammation and bone loss in periodontal disease // J.Periodontol. – 2008. – Vol.79, Suppl.8. – P. 1569-1576.
12. Cortelli J., Aquino D., Cortelli S. Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotypes infections and periodontal conditions: a two-way assessment // Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. – 2012. – Vol.31, № 7. – P.1311-1318.
13. Delima A., Karatzas S., Amar S., Graves D. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogenes is reduced by IL-1 antagonists // J.Infect.Dis. – 2002. – Vol.186. – P.511-516.
14. Delima A., Oates T., Assuma R. et al. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis // J. Clin. Periodontol. – 2001. – Vol. 28, № 3. – P.233-240.

15. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response // *Dent Today*. – 2010. – Vol. 29, № 9. – P.60-62.
16. Devlin R., Reddy S., Savino R. et al. IL-6 mediates the effects of IL-1 or TNF, but not PTHrP or 1,25(OH)2D3, on osteoclast-like cell formation in normal human bone marrow cultures // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol.13, № 3. – P. 393-399.
17. Ding J., Ghali O., Lencel P. et al. TNF-alpha and IL-1beta inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells // *Life Sci.* – 2009. – Vol. 84, № 15-16. – P.499-504.
18. Ertugrul A., Sahin H., Dikilitas A. et al. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis // *J.Periodontal Res.* – 2013. – Vol.48, №1. – P. 44-51.
19. Frost A., Jonsson K., Nilsson O., Ljingsgren O. Inflammatory cytokines regulate proliferation of cultured human osteoblasts // *Acta Orthop. Scand.* – 1997. – Vol.68, № 2. – P.91-96.
20. Garlet G. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a reappraisal from host defense and tissue destruction viewpoints // *J.Int.Res.* – 2010. – Vol. 89, № 12. – P. 1349-1363.
21. 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.
22. Gilbert G., He X., Farmer P. et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha // *Endocrinology.* – 2000. – Vol.141. – P.3956-3964.
23. Graves D., Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol.74, № 3. – P.391-401.
24. Graves D., Delima A., Assuma R. et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis // *J. Periodontol.* – 1998. – Vol. 69, № 12. – P.1419-1425.
25. He J., Huang W., Pan Z. Quantitative analysis of microbiota in saliva, supragingival, and subgingival plaque of Chinese adults with chronic periodontitis // *Clin.Oral Investig.* – 2012. – Vol.16, № 6. – P. 1579-1588.
26. Hengartner N., Fiedler J., Ignatius A., Brenner R. IL-1 β inhibits human osteoblast migration // *Mol. Med.* – 2013. – Vol.19. – P.36-42. doi: 10.2119/molmed.2012.00058.
27. Huang R., Yuan Y., Tu J. et al. Opposing TNF- α /IL-1 β - and BMP-2-activated MAPK signaling pathways converge on Runx2 to regulate BMP-2-induced osteoblastic differentiation // *Cell Death Dis.* – 2014. – Vol. 5. – e1187.
28. Jules J., Feng X. In Vitro Investigation of the Roles of the Proinflammatory Cytokines Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 in Murine Osteoclastogenesis // *Methods Mol. Biol.* – 2014. – Vol.1155. – P.109-123.
29. Kaushik R., Yeltiwar R., Pushpanshu K. Salivary interleukin-1 β levels in patients with chronic periodontitis and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study // *J. Periodontol.* – 2011. – Vol.82, № 9. – P. 1353-1359.

30. Kuzushima M., Mogi M., Togari A. Cytokine-induced nitric-oxide-dependent apoptosis in mouse osteoblastic cells: involvement of p38MAP kinase // *Arch. Oral. Biol.* – 2006. – Vol. 51, № 11. – P.1048-1053.
31. Lacey D. Simmons P. Graves S. Hamilton J. Proinflammatory cytokines inhibit osteogenic differentiation from stem cells: implications for bone repair during inflammation // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2009. – Vol.17, № 6. – P.735-742.
32. Laugisch O.,Schacht M., Guentsch A.et al. Periodontal pathogens affect the level of protease inhibitors in gingival crevicular fluid // *Mol.Oral.Microbiol.* – 2012. – Vol.27, № 1. – P.45-56.
33. Lee Y., Fujikado N., Manaka H. et al. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions // *Int. Immunol.* – 2010. – Vol.22, № 10. – P.805-816.
34. Monetti M., Usin M., Tabares S. et al. The presence of periodontopathogens associated with the tumour necrosis factor-alpha expression in patients with different periodontal status // *Acta Odontol. Latinoam.* – 2012. – Vol.25, № 1. – P.82-88.
35. Page R. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm // *Ann.Periodontol.* – 1998. – Vol. 3. – P. 108-120.
36. Park Y., Kim K., Song K. et al. Combinatory responses of proinflammatory cytokines on nitric oxide-mediated function in mouse calvarial osteoblasts // *Cell Biol. Int.* – 2009. – Vol. 33, № 1. – P.92-99.
37. Polak D., Wilensky A., Shapira L. et al. Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*/*Fusobacterium nucleatum* infection: bone loss and host response // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36, № 5. – P.406-410.
38. 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. – pp.431-434.
39. Scannapieco F., Ng P., Hovey K. et al. Salivary biomarkers associated with alveolar bone loss // *Ann NY Acad.Sci.* – 2007. – Vol.1098. – P.496-497.
40. Sexton W., Lin Y., Kryscio R. et al. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment // *J.Clin.Periodontol.* – 2011. – Vol.38, № 5. – P.434-441.
41. 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.
42. Souto G., Queiroz-Junior C., de Abreu M. et al. Pro-inflammatory, Th1, Th2, Th17 Cytokines and Dendritic Cells: A Cross-sectional Study in Chronic Periodontitis // *P.LoS One.* – 2014. – Vol.9, №3.:e91636. doi: 10.1371/journal.pone.0091636. eCollection 2014.
43. Taichman R., Hauschka P. effects of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha on osteoblastic expression of osteocalcin and mineralized matrix in vitro // *Inflammation.* – 1992. – Vol.16. – P. 587-601.
44. Toyman U., Tüter G., Kurtiş B. et al. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and

interleukin 1- β in patients with different periodontal diseases // J. Periodontal. Res. – 2014. – Apr 2. doi: 10.1111/jre.12179.

45. Tsuboi M., Kawakami A., Nakashima T. et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta increase the Fas-mediated apoptosis of human osteoblasts // J. Lab. Clin. Med. – 1999. – Vol.134, № 3. – P. 222-231.

46. Wei S., Kitaura H., Zhou P. et al. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis // J.Clin.Invest. – 2005. – Vol.115. – P. 282-290.

47. Yin L., Li L., Pan Y. et al. IL-1 beta mRNA and TNF-alpha mRNA expression in gingival tissues of patients with adult periodontitis // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2001. – Vol. 19, № 5. – P.-318-321.

48. Zhao B., Grimes S., Li S. et al. TNF-induced osteoclastogenesis and inflammatory bone resorption are inhibited by transcription factor RBP-J // J.Exp.Med. – 2012. – Vol. 209, № 2. – P.319-334.

49. Zho Q. A review of novel bacterial complex lipids: implications for the pathogenesis of apical periodontitis // Iran Endod. J. – 2010. – Vol. 5, № 4. – P.141-146.

50. Zhu Z., Lui G. [Changes of IL-8 and TNF-a in gingival crevicular fluid before and after treatment from chronic periodontitis] // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. – 2010. – Vol.26, № 11. – P.1111-1112.

Рецензенты:

Хасанов Р.А., д.м.н., профессор АНО ДПО «Башкирский медицинский институт», г. Уфа.
Аглетдинов Э.Ф., д.м.н., профессор кафедры биологической химии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.