

ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Исамулаева А.З.¹, Спицына А.В.¹, Магомедов Ш.Ш.¹, Шатуева С.З.², Исамулаева А.И.¹

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Астрахань, Россия (414000, Астрахань, ул.Бакинская, д.121), e-mail: agma@astranet.ru.

²ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 8 им. Н.И. Пирогова», Астрахань, Россия (414000, Астрахань, ул. Красная Набережная, д. 21) ,e-mail: gбуз-gp8@mail.ru.

В последние годы при различной соматической патологии широко проводятся исследования, связанные с изучением роли провосполительных и противовосполительных цитокинов, так как их содержание и характер взаимодействия во многом определяет ведущие иммунные механизмы патогенеза, клинические особенности и течения заболеваний различных органов и систем. В связи с этим, хронические соматические заболевания ассоциированы с выраженными нарушениями цитокиновой регуляции, что приводит к изменению местных факторов защиты и способствует негативному воздействию стоматологического статуса. Уточнение патогенетических механизмов определяют роль цитокиновой регуляции в прогнозировании и лечении заболеваний полости рта и обоснуют новые подходы лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: патогенез, цитокиновая регуляция, стоматологический статус, заболевания полости рта, предупредительные методы диагностики.

THE SIGNIFICANCE OF CYTOKINE REGULATION IN THE PATHOGENESIS OF ORAL DISEASES

Isamulaeva A.Z.¹, Spitsyna A.V.¹, Magomedov S.S.¹, Shatueva S.Z.², Isamulaeva A.I.¹

¹Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, street Bakinskaya ,121), e-mail: agma@astranet.ru.

²City clinic № 8 named. N.I.Pirogov, Astrakhan, Russia (414000, Astrakhan, street Red emb, 21), e-mail: gбуз-gp8@mail.ru.

In recent years, various somatic pathologies are widely conducted research related to the study of the role of provospolitelnyh, antiphlogistic and cytokines, as their content and nature of interaction largely determines the leading immune mechanisms of pathogenesis, clinical features and course of diseases of various organs and systems. In this regard, chronic somatic diseases associated with severe cytokine regulation, which leads to a change in the local defense factors and contributes to the adverse effects of dental status. Elaboration pathogenesis mechanisms determine the role of cytokine regulation in prognostication and treatment of oral diseases and justify new treatment and prevention approaches events.

Keywords: pathogenesis, cytokine regulation, dental status, oral disease, preventive methods of diagnosis.

Патогенетическая общность многих общесоматических процессов и воспалительных заболеваний полости рта обусловлена развитием единых для всего организма механизмов клеточного повреждения и модификации тканей структур с обретением ими аутоантигенных свойств. Ведущую роль в возникновении этих изменений играют сбои и дисфункции цитокиновой регуляции иммунобиологических процессов. Взаимосвязи состояний пародонта с провоспалительными свойствами и с противовоспалительной активностью в основе хронизации любого воспалительного процесса.[11,12,13,20,23]

В связи с этим несомненный интерес стоматологов представляет углубленное изучение неспецифических детоксицирующих систем полости рта у больных с различными соматическими заболеваниями, для уточнения генеза поражения воспалительных

заболеваний полости рта и общего патогенетического механизма в целом. Таким образом, данные исследования помогут выработать тактику введения предупредительных методов диагностики и профилактики пародонта, являющаяся основой для составления индивидуального плана лечения и определения последовательности проведения лечебно-профилактических мероприятий, экономии значительных материальных затрат со стороны пациентов и временных затрат со стороны специалистов.[3,4,6,7,8,14]

Соответственно при заболеваниях твердых тканей зубов, пародонта, слизистой оболочки полости рта активно проводятся исследования, связанные с изучением роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. [7,12,14,19,20,26] К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 полипептидных веществ. По современным представлениям, цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций. Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со специфическими рецепторами на цитоплазматической мембране, вызывая этим каскад реакций, ведущий к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых ими генов. Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других [3,6,12,13,22].

Согласно современным представлениям цитокины можно разделить на несколько подгрупп, согласно механизму их действия: провоспалительные, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (интерлейкины 1,6,8, ФНО- α , интерферон- α , - γ), противовоспалительные, ограничивающие развитие воспаления (антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL1Ra), интерлейкины 4,10,12, TGF- β), регуляторы клеточного и гуморального иммунитета - (естественного или специфического), обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусными, цитотоксическими). [7,9,15].

Принятая многими исследователями концепция, в основе которой лежит разделение цитокинов на индукторы воспаления – провоспалительные, и цитокины, подавляющие воспаление - противовоспалительные, является в настоящее время фундаментом биологии цитокинов и клинической медицины.[3,5,8,14]. Исследования показали, что спектры биологических активностей цитокинов в значительной степени перекрываются: один и тот же процесс может стимулироваться в клетке более чем одним цитокином. Во многих случаях в действиях цитокинов наблюдается синергизм [13,14]. Антигенная стимуляция приводит к секреции цитокинов “первого поколения” – IL-1 и IL-6, TNF- α , которые индуцируют биосинтез центрального регуляторного цитокина IL-2, а также IL-3, 4, 5, INF- γ и др. В свою очередь, цитокины “второго поколения” влияют на биосинтез ранних

цитокинов. Такой принцип действия позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и амплифицировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток.[1,10,16,18]

Цитокины действуют на клетки различными путями: аутокринно - на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин; паракринно - на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например, в очаге воспаления или в лимфоидном органе; эндокринно - дистантно на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию. В последнем случае действие цитокинов напоминает действие гормонов[3,6,9].

Набор и количества цитокинов, действующих на рецепторы клеточной поверхности, - "цитокиновая среда" - представляют собой матрицу взаимодействующих и часто меняющихся сигналов. Эти сигналы носят сложный характер из-за большого разнообразия цитокиновых рецепторов и из-за того, что каждый из цитокинов может активировать или подавлять несколько процессов, включая свой собственный синтез и синтез других цитокинов, а также образование и появление на поверхности клеток цитокиновых рецепторов. Для различных тканей характерна своя здоровая "цитокиновая среда". И именно нарушения в этой здоровой среде способствуют возникновению и длительному течению воспалительных реакций и заболеваний.[3,20,22]

Исследования последних лет доказывают, что содержание цитокинов в слюне не коррелирует с их уровнем в крови, что указывает на определенную автономность местного иммунитета полости рта, в тоже время отражает общие тенденции цитокинового каскада в организме пациента. [1,2,18]. Для определения маркеров системной иммунной активации может быть секрет ротовой полости. Это соответствует представлениям о том, что слюварные критерии отражают не только местные, но и общие нарушения гомеостаза [1,2]. Источниками слюварных цитокинов могут быть лимфоциты и вспомогательные клетки иммунной системы, встроенные в эпителий слизистых оболочек; их активность усиливается при стимуляции флогогенными стимулами, которые в избытке поступают в ротовую полость и верхние дыхательные пути. Вторым источником может быть сывороточный трансудат, проникающий через десневые карманы - процесс, который тоже должен усиливаться при воспалении [8,10,14,17,29]. Цитокины образуются в слюнных железах и с их секретами попадают в слюну. Наконец, цитокины могут быть продуктом мукозальных (оральных, бронхиальных) эпителиоцитов, которые конститутивно (без дополнительной стимуляции) продуцируют ряд цитокинов и способны усиливать их секрецию при стимуляции, например, под влиянием адгезивных контактов с микроорганизмами [3,7,8].

Особый интерес при аллергической патологии представляет изучение местных (в секрете ротовой полости) регуляторных отношений интерлейкин-4/ИФН-у. Баланс между

этим двумя оппозитными группами во многом определяет характер течения заболеваний. Не менее важно изучение динамики противовоспалительного цитокина - ИЛ-10, основного хемоаттактанта – ИЛ-8 и, конечно, состояние интерферонового статуса у данной категории пациентов.[25,30,31].

В последние годы появились многочисленные исследования уровня отдельных цитокинов при распространенности заболеваний твердых тканей зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта. По мнению исследователей известно, что при пародонтите дисбаланс провоспалительных и иммунорегуляторных интерлейкинов в полости рта соотносится с длительностью заболевания и количеством анаэробных и аэробных ассоциацией микроорганизмов на десне, ИЛ-4 отводится роль критерия выраженности воспалительного процесса в экосистеме полости рта [1,12,15,19]. При оценке содержания в жидкости пародонтальных карманов INF γ , IL-4 и IL-8 выявлено, что при пародонтите на местном уровне наблюдается развитие иммунного ответа преимущественно по Th2-пути.[25,31].

Резюмируя данные литературы можно утверждать, что о связи иммунитета с рядом патологических состояний в пародонте свидетельствуют многие клинические ситуации. Так, при длительном стрессе, заболеваний пищеварительной системы, сердечно-сосудистой, сахарном диабете, лейкозах, муковисцидозе, СПИДе и других видах патологии, ассоциированных с нарушениями состояния иммунной системы, наблюдается повышенная частота развития заболеваний твердых тканей зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта.[1,11,13,15,18,27,28]. Так, воспалительно-деструктивные изменения тканей пародонта протекают значительно активнее на фоне язвенной болезни. При этом патологический процесс в полости рта сопровождается существенными изменениями как общего иммунитета, так и местной цитокиновой регуляции. Состояние иммунитета полости рта во многом определялось оптимальным соотношением содержания в десневой жидкости (ДЖ) IL-4 и IL-8, а также ИНФ- γ . Высокий же уровень IL-4 в ДЖ и низкая концентрация ИНФ- γ свидетельствовали о том, что у больных язвенной болезнью при ХГП в тканях пародонта происходило переключение иммунного ответа Th1 на Th2 тип реагирования, при котором развивалась поликлональная активация В-лимфоцитов. При этом повышенный уровень IL-8 привлекал в зону поражения нейтрофильные лейкоциты, что в условиях активации В-лимфоцитов приводило к неадекватному ответу на присутствие патогенных микроорганизмов и дальнейшему развитию кариеса, воспалению пародонта и слизистой оболочки полости рта.[11,21,23,24,27]

При обследовании больных с муковисцидозом выявлено достоверное снижение скорости слюноотделения, высокая вязкость секрета и снижение активности интерферона- α ,

что отрицательно влияло на процесс самоочищения и гигиену полости рта и способствовало повышенному риску развития кариеса зубов и пародонтита.[13]

В то же время, изучение цитокинового, в частности интерферонового, статуса принципиально важно для определения не только остроты, но и характера воспаления в ротовой полости. Решение этого вопроса в совокупности с уточнением значимости местных факторов неспецифической резистентности (лизоцима, системы комплемента) позволяют решить важнейшие патогенетические механизмы поражения органов полости рта при патологии твердых и мягких тканей.[11,20,23]

Соответственно, ведущим звеном в развитии синтропии хронических воспалений при соматической патологии и заболеваниях органов и тканей полости рта являются нарушение цитокиновой регуляции, что способствует негативному воздействию имеющейся в полости рта микрофлоры, дальнейшему развитию кариеса, заболеваний пародонта и поражения СОПР.

Уточнение патогенетических механизмов раскрывают роль цитокиновой регуляции, влияние генетических полиморфизмов на уровень воспаления. Это является перспективным для разработки предупредительных методов диагностики, комплексной оценки стоматологического статуса у соматических больных с поражением твердых тканей зубов, пародонта и слизистых оболочек полости рта, с учетом клинических особенностей заболевания и обоснованием новых подходов лечебно-профилактических мероприятий.

Список литературы

1. Абаджиди, М.А. Уровень цитокинов в секрете полости рта у детей с бронхиальной астмой / М.А. Абаджиди, И.В. Лукушкина, В.И. Толкачева и др. // «Цитокины и воспаление». —2002. - №3. – С. 56-59.
2. Бабаджанян, Г.С. Изучение некоторых показателей местного иммунитета у больных с патологией пародонта / Г.С. Бабаджанян // Стоматология. -1983. - № 5. - С. 32-34.
3. Воробьева, А.А. Иммунология и аллергология: Учебник для вузов / под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова.- М.: Практическая медицина, 2006. - 296 с.
4. Исамулаева А.З. Современные аспекты предупредительных методов диагностики и профилактики заболеваний пародонта/ А.З. Исамулаева, А.А. Кунин// Астраханский медицинский журнал. – 2013.Т.8. - №.1 – С.108 – 111.
5. Кетлинский, С.А. Роль Т- хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология.-2002.- №2.- С.77-79.
6. Козлюк, А.С. Иммунологические методы в клинических исследованиях/ А.С.

Козлюк. - Штнинца, 1987. –С. 211.

7. Лесков, В.П. Клиническая иммунология для врачей / В.П. Лесков, А.Н. Чередеев, Н.К. Горлина.- М.: ФармарусПринт, 1997. - 124 с.

8. Морчука, Г.И. Актуальные проблемы молекулярной и клеточной иммунологии/ под ред. Г.И. Морчука, Ю.И. Зимин - М.: Медицина, - 1983.- С. 41-62.

9. Никулина, Б.А. Иммунологический статус и методы его оценки / Б.А. Никулина.- М.: Геостар-Медицина, 2008. - 457 с.

10. Новиков, Д.К. Оценка иммунного статуса / Д.К. Новиков, В.Н. Новикова.- М.: Медицина, 1996. - 281 с.

11. Орехова Л. Ю. Заболевания пародонта. -М.: Поли Медиа Пресс, 2004. -432 с.

12. Орехова Л.Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис.д-ра мед. наук. -СПб., 1997. -42 с.

13. Сергиенко, Д.Ф. Особенности цитокиноопосредованного воспаления у детей с муковисцидозом при хронической колонизации бронхиального дерева *Pseudomonas Aeruginosa* / Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, Г.Н. Янкина, М.С. Шашина // Астраханский медицинский журнал. – 2011. - №1 – С.107 – 110.

14. Фрейдлин, И.С. Иммунная система и ее дефекты: Методические рекомендации / НТФФ «Полисан»:Сост.: И.С. Фрейдлин. – Санкт- Петербург. 1998. – 116с.

15. Хазанова, В.В. Состояние местного иммунитета полости рта при кариесе зубов / В.В. Хазанова, Е.А. Земская, Н.А. Дмитриева // Стоматология. - 1995. -№ 5. - С. 62–64.

16. Хаитов, Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пенягин // Иммунология .- 2001.-№4. - С.4-6.

17. Aandahl, E. CD7 is a differentiation marker that identified multiple CD8 T cell effector subsets/ E. Aandahl, J. Sandberg, K. Beckerman et al// J Immunol.- 2003.-Vol.170.-№5.- P.2349-2355.

18. Black K.P., Merril K.W., Jackson S., Kats J. Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity//Oral Microbiol. Immunol.-2000. -Vol. 15.-№2. -P. 74-81

19. 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.

20. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response//Dent Today. -2010. -Vol. 29, № 9. -P.60-62.

21. 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.
22. Frost A., Jonsson K., Nilsson O., Ljingsgren O. Inflammatory cytokines regulate proliferation of cultured human osteoblasts//ActaOrthop. Scand. -1997. -Vol.68, № 2. -P.91-96.
23. Garranza F.A., Saunders C. Clinical Periodontology. -2002. -1033 p.
24. 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.
25. Kaushik R., Yeltiwar R., Pushpanshu K. Salivary interleukin-1b 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.
26. 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.
27. Page R. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm//Ann.Periodontol. -1998. -Vol. 3. -P. 108-120.
28. Panaccione R., Ricart E., Sandborn W.J. et al. Infliximab for Crohn`s disease in clinical practice at the Mayo Clinic// Am..J.Gastroenterol..- 2001.- 96.- P. 722–729.
29. Rodd, H. Immunocytochemical investigation of immune cells within human primary and permanent tooth pulp / H. Rodd, Boissonade F. // Int J Paediatr Dent.- 2006.-Vol.16.-№1.-P.2-9.
30. 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.
31. 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. DOI: 10.1111/jre.12179

Рецензенты:

Сергиенко Д.Ф., д.м.н., доцент., доцент кафедры факультетской педиатрии АГМА, г.Астрахань;

Тризно Н.Н., д.м.н., профессор, зав.кафедрой патологической физиологии АГМА, г.Астрахань.