

## РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ПАРОДОНТИТА

### THE ROLE OF VIOLATIONS OF THE CYTOKINE PROFILE OF GINGIVAL FLUID IN THE PATHOGENESIS OF RAPIDLY PROGRESSING PERIODONTITIS

**S. Akimova  
J. Osipova  
N. Baranova**

*Summary.* Relevance and goals. In connection with the steady increase in the prevalence of inflammatory periodontal diseases, among which the prevalence of aggressive forms of periodontitis is also increasing, the question of a detailed study of the pathogenesis of this group of diseases does not lose its significance. Currently, the pathogenesis of rapidly progressive periodontitis, associated with the influence of cytokines on the course of inflammatory and destructive changes in periodontal tissues, needs to be clarified.

*Materials and methods.* The study involved 60 patients, 20 of whom had no signs of inflammation of periodontal tissues, 20 patients with rapidly progressive periodontitis; the comparison group consisted of 20 patients with chronic periodontitis. All patients underwent clinical and instrumental periodontal research according to the standard method, the content of gingival fluid IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay.

*Results.* It was revealed that in patients with rapidly progressive periodontitis, there is a pronounced imbalance of cytokines in the gingival fluid, which correlates with the severity of inflammatory events, while the TGF- $\beta$ 1 content (regeneration factor) also increases, but the ratio of its concentration and IL-1 concentration is disturbed in favor of the latter, which certainly allows to state the fact that the intensity of bone destruction processes significantly exceeds the activity of regeneration processes.

*Conclusions.* One of the mechanisms of the active inflammatory process in RPP is the overproduction of pro-inflammatory cytokines, which contributes to the progression of inflammatory and destructive changes in tissues, against the background of reduced regeneration due to insufficient production of cytokines that initiate regeneration processes.

*Keywords:* periodontitis; rapidly progressive periodontitis; cytokines, IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1.

**Акимова Светлана Анатольевна**

Аспирант, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского  
svetlana.akimova1987@yandex.ru

**Осипова Юлия Львовна**

Д.м.н., доцент, Саратовский ГМУ  
им. В. И. Разумовского  
osipova-sgtmu@mail.ru

**Баранова Надежда Ивановна**

Д.б.н., профессор, ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО  
РМАНПО Минздрава России (г. Пенза)  
snil@piuv.ru

*Аннотация.* Актуальность и цели. В связи с неуклонным ростом распространенности воспалительных заболеваний пародонта, среди которых распространенность агрессивных форм пародонтита также увеличивается, вопрос детального изучения патогенеза данной группы заболеваний, не теряет своей значимости. В настоящее время требуют уточнения вопросы патогенеза быстро прогрессирующего пародонтита, связанные с влиянием цитокинов на ход воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта.

*Материалы и методы.* В исследовании приняли участие 60 пациентов, 20 из которых не имели признаков воспаления тканей пародонта, 20 пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом (БПП); группу сравнения составили 20 больных хроническим пародонтитом. Всем пациентам проведено клинико-инструментальное исследование пародонта по стандартной методике, содержание в десневой жидкости IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 проводилось методом иммуноферментного анализа.

*Результаты.* Выявлено, что у больных быстро прогрессирующим пародонтитом имеет место выраженный дисбаланс цитокинов в десневой жидкости, что коррелирует с выраженностью воспалительных явлений, при этом содержание TGF- $\beta$ 1 (фактора регенерации) также увеличивается, однако соотношение его концентрации и концентрации IL-1 нарушается в пользу последнего, что безусловно, позволяет констатировать тот факт, что интенсивность процессов деструкции костной ткани значительно превышает активность процессов регенерации.

*Выводы.* Одним из механизмов активного воспалительного процесса при БПП является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, способствующая прогрессированию воспалительно-деструктивных изменений в тканях, на фоне сниженной регенерации, обусловленной недостаточной продукцией цитокинов, инициирующих процессы регенерации.

*Ключевые слова:* пародонтит; быстро прогрессирующий пародонтит; цитокины, IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1.

## Введение

**Н**а сегодняшний день одним из наиболее перспективных направлений современной медицины является установление характера влияния эндогенных белковых биорегуляторов на течение иммунобиологических процессов, их роли в патогенезе многих заболеваний. Интерес клиницистов к данному вопросу вызван все более частыми попытками применения цитокинов в клинической практике, однако механизм их действия, степень их влияния на те или иные иммунобиологические процессы до конца не выяснены и требуют дальнейшего изучения [1].

В стоматологии выделяют ряд нозологий, в патогенезе которых большое значение имеет нарушение цитокиновой регуляции иммунобиологических реакций. Так нарушения местного и системного иммунного ответа лежат в основе патогенеза быстро прогрессирующего пародонтита [2, 3]. Однако в силу сложности взаимодействий факторов, обуславливающих развитие и прогрессирование БПП, вопрос характера и степени участия цитокинов в этих процессах все еще остается открытым [3].

Таким образом, цитокины, потенцируя и отчасти определяя иммунный ответ макроорганизма на внедрение патогенной флоры, и непосредственно нарушения в системе цитокинов являются неотъемлемым звеном патогенеза БПП. Особая роль в развитии БПП отводится провоспалительным цитокинам — IL-1, TNF- $\alpha$  и противовоспалительному цитокину TGF- $\beta$ 1 [3]. Применение метода иммуноферментного анализа для определения содержания цитокинов в десневой жидкости позволяет оценить характер нарушений их баланса, выявить механизмы влияния на процессы происходящие в ходе развития воспалительной реакции, что несомненно позволит повысить эффективность диагностики и лечения данной патологии.

## Цель

Определить характер изменений цитокинового профиля десневой жидкости у больных с быстро прогрессирующим пародонтитом.

## Материалы и методы

Для достижения поставленных целей было обследовано 60 человек, из которых, 20 пациентов с диагнозом быстро прогрессирующий пародонтит, 20 с хроническим пародонтитом (группа сравнения), 20 человек имели интактный пародонт (контрольная группа).

Критерии включения: лица мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет, не имеющие тяжелых органических патологий. Все участники были ознакомлены

с протоколом проводимого исследования и дали свое согласие на участие в исследовании. Все пациенты были обследованы по стандартной методике, также была проведена индексная оценка гигиенического статуса и тяжести воспалительных явлений тканей пародонта (Green J.C., Vermillion J.R., 1964), Muhlemann, в модификации (Cowell R. et al., 1975), Flesar T.J. (1980), PMA (Parma, 1960), PI (Russel A.L., 1956)), компьютерная томография и ортопантомография.

Для определения содержания IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 производили забор десневой жидкости путем погружения полоски фильтровальной бумаги размером 4x9 мм до полного пропитывания. Далее образец погружали в пробирку «Эпендорф», содержащую 1 мл физиологического раствора и подвергали центрифугированию в течение 10 минут (микроцентрифуга Elmi, Sky Line, Латвия) для получения разведения 1:200. Затем образец замораживали при температуре -20 градусов и размораживали в день постановки реакции. Установление количественного содержания IL-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 в десневой жидкости проводили путем применения метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Bender MedSystems», Австрия. Результаты выражались в пг/мл.

## Результаты исследования и их обсуждение

Согласно имеющимся данным, IL-1 и TNF- $\alpha$ , будучи одними из наиболее биологически активных цитокинов, являются основными регуляторами интенсивности и длительности иммунологической реакции в ходе воспалительного процесса. При этом IL-1 активирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В — лимфоцитов, высвобождение нейтрофилов из костного мозга и их миграцию в очаг воспаления, стимулирует продукцию других провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  [4]. В свою очередь TNF- $\alpha$  стимулирует выработку IL-1 и IL-6, активирует синтез коллагеназы, способствует мобилизации кальция из костной ткани, запускают апоптотическую гибель клеток [5].

TGF- $\beta$ 1 известен как ингибитор воспалительной реакции, способствует активации фибробластов, стимулирует синтез межклеточного вещества, играя важную роль в репаративных процессах, подавляет секрецию матричных металлопротеиназ и активирует продукцию их ингибиторов. Оказывая влияние на стадию G1, участвует в дифференцировке клеток эпителия [6, 7, 8].

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с интактным пародонтом содержание IL-1 составило  $112,8 \pm 19,2$ ; TNF- $\alpha$  —  $78,4 \pm 14,2$ . Количество IL-1 и TNF- $\alpha$  в группе обследуемых с хроническими пародонтитом (IL-1— $204,4 \pm 20,2$  ( $p < 0,05$ ); TNF- $\alpha$  —  $404,7$

$\pm 28,2$  ( $p < 0,05$ )) и значительном повышении данных показателей у пациентов с БПП (IL-1—398,4  $\pm$  39,2 ( $p < 0,05$ ); TNF- $\alpha$  — 743,7  $\pm$  28,2 ( $p < 0,05$ )). Таким образом уровень IL-1 в десневой жидкости больных БПП в 3,5 раза превышает таковой у пациентов с интактным пародонтом и в 2 — у пациентов с хроническим пародонтитом. В свою очередь содержание TNF- $\alpha$  в десневой жидкости больных с БПП (TGF- $\beta$ 1—174,3 $\pm$ 21,4 ( $p < 0,05$ )) в 2 раза превышает контрольные значения (TGF- $\beta$ 1—85,3 $\pm$ 14,2). Содержание TGF- $\beta$ 1 в группе больных с хроническим пародонтитом составило 128 $\pm$ 18,4.

Полученные данные свидетельствуют о резком угнетении пролиферативно-регенеративных процессов в пародонте при БПП и преобладании процессов деструкции тканей что приводит к быстрому разрушению опорного аппарата зубов и скорой их потере.

Нами установлена прямая корреляционная связь индекса PMA с количественным содержанием цитокинов IL-1 и TNF- $\alpha$  в десневой жидкости ( $r=0,63$  и  $r= 0,60$  соответственно) ( $p < 0,05$ ), демонстрируя важную роль дисбаланса провоспалительных цитокинов в патогенезе прогрессирующего воспалительного процесса. IL-1 и TNF- $\alpha$ , обладающие синергидным, взаимоусиливающим эффектом, являются отражением тяжести воспалительно-деструктивных процессов в пародонте. IL-1 и TNF- $\alpha$ , являясь катаболическими цитокинами, стимулируют резорбцию костной ткани, что способствует усугублению воспалительно-деструктивных явлений в пародонте [4]. В свою очередь TGF- $\beta$ , являясь противовоспалительным цитокином, может проявлять бимодальный эффект, в умеренных концентрациях стимулируя репарацию,

а в высоких — угнетая ее [9]. Таким образом, чем более выражена продукция провоспалительных цитокинов, тем более активным является воспалительно-деструктивный процесс и его клинические проявления. Выявленная гиперпродукция интерлейкинов и нарушение их соотношения свидетельствует о безусловно важном значении интерлейкиновой регуляции иммунобиологических процессов при быстро прогрессирующем пародонтите.

## ВЫВОДЫ

С увеличением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF- $\alpha$ ) в десневой жидкости нарастает тяжесть воспалительно-деструктивных процессов в пародонте, выражающихся в прогрессирующей резорбции костной ткани. При быстро прогрессирующем пародонтите, как наиболее тяжелом варианте течения пародонтита наблюдается выраженное повышение концентрации провоспалительных цитокинов, нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, что обуславливает нарушение нормального течения местных иммунологических реакций и как следствие стремительный лизис костной ткани, приводящий к потере зубов в кратчайшие сроки. Таким образом, в патогенезе БПП имеет место глубокое нарушение местных иммунологических реакций, и в данном случае применение иммуномодулирующей терапии наряду с противомикробными препаратами представляется оправданным. Также определение уровня указанных цитокинов (IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) в десневой жидкости может стать значимым диагностическим и прогностическим критерием оценки состояния тканей пародонта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Картелишев А. В., Смирнова Н. С., Демина О. М. «Цитокины в клинической и эстетической медицине» // Вестник Эстетической Медицины. 2010. Т. 9. № 4. С. 40–46.
2. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. А. Рогова и др. // Иммунология. 2004. № 4. С. 24–26.
3. Фролова Л. Б. Новые подходы к оптимизации терапии быстро прогрессирующего пародонтита // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 91. № 2. С. 218–223.
4. Горбунова И. Л., Вишнягова Н. А., Вишнягова В. В. Взаимодействие местных и общих факторов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита // Г. И. Скрипкина, Материалы XXIV международного юбилейного симпозиума «Инновационные технологии в стоматологии», посвященного 60-летию стоматологического факультета Омского государственного медицинского университета. Омск: Общество с ограниченной ответственностью «Издательский центр КАН», 2017. С. 109–120.
5. Фактор некроза опухоли: морфология, патофизиология, диагностическое значение / Ю. И. Скворцов, А. А. Ильин, Л. Е. Кувшинова и др. // Паллиативная медицина и реабилитация. 2007. № 2. С. 39–40.
6. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней / В. П. Еричев, С. Ю. Петров, А. М. Суббот и др. // Национальный журнал глаукома. 2017. Т. 16. № 1. С. 85–99.
7. Massague J., Blain S. W., Lo R. S. TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders // Cell 2000. 2012. V. 103. № 2. P. 295–309.
8. Penn J.W., Grobelaar A. O., Rolfe K. J. The role of the TGFbeta family in wound healing, burns and scarring: a review // International J Burns and Trauma. 2012. V.2. № 1. P. 18–28.
9. Каспарова Е. А. О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии // Вестник офтальмологии. 2002. № 4. С. 47–49.

© Акимова Светлана Анатольевна ( svetlana.akimova1987@yandex.ru ),

Осипова Юлия Львовна ( osipova-sgtmu@mail.ru ), Баранова Надежда Ивановна ( snil@piuv.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»