

Особенности процессов иммунной регуляции в тканях пародонта у лиц, находящихся на ортодонтическом лечении

С.Л. БЛАШКОВА*, д.м.н., проф., зав. кафедрой
И.Г. МУСТАФИН**, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Г.Р. ХАЛИУЛЛИНА*, асс.

*Кафедра терапевтической стоматологии

**Кафедра биохимии

Казанский государственный медицинский университет

Peculiarities of immune regulation processes in periodontal tissues in patients undergoing orthodontic treatment

S.L. BLASHKOVA, I.G. MUSTAFIN, G.R. KHALIULLINA

Резюме

В статье представлены исследование клинико-иммунологического статуса 97 пациентов с разными видами ортодонтической патологии до начала и на этапах ортодонтического лечения. Всем пациентам проводилось иммунологическое обследование, включавшее определение уровня антимикробного пептида и провоспалительного цитокина. В ходе исследования было установлено, что наряду с клиническими методами целесообразно определять уровень α -дефензина и IL-1 β , выполняющих функцию регулятора иммунологических процессов при воспалительных заболеваниях в тканях пародонта. Выявление предрасположенности и степени воспалительного процесса у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, позволит реализовывать меры профилактики и лечения, улучшить наблюдение и контроль за такими пациентами.

Ключевые слова: заболевания пародонта, зубочелюстные аномалии, ортодонтическое лечение.

Abstract

The article presents the results of the study of clinical and immunological status of 97 patients with different types of orthodontic disease before and during the orthodontic treatment. All patients underwent immunological examination which included determination of the level of antimicrobial peptide and pro-inflammatory cytokine. The study revealed that along with clinical methods it is advisable to determine the level of α -defensin and IL-1 β whose function is to regulate the immunological processes during inflammation in periodontal tissues. Identifying the predisposition to inflammatory periodontal disease and degree of inflammation in patients undergoing orthodontic treatment will help to implement the measures of prevention and treatment and to improve the monitoring of the patients.

Key words: periodontal disease, dentoalveolar anomalies, orthodontic treatment.

Изучение воспалительных заболеваний пародонта занимает одно из ведущих мест в общем ряду важнейших стоматологических заболеваний. Частота возникновения воспалительных заболеваний пародонта, несмотря на успехи теоретической и практической стоматологии, растет, как и снижается возрастной порог заболеваемости пародонтитом [6]. Основные факторы, ответственные за возникновение пародонтита, — микробиологическая агрессия и нарушение защитных свойств организма, в том числе нарушения иммунных процессов как общего, так и местного характера. [2].

В этой связи необходимо отметить, прежде всего, актуальность изучения этиопатогенетических механизмов

развития заболевания и генеза воспалительных процессов в тканях пародонта. Очевидно, что бактериальная колонизация запускает процессы поражения пародонта, но эффект этого воздействия напрямую зависит от реактивности защитно-приспособительных процессов в организме, которые могут как препятствовать, так и способствовать деструктивным процессам в тканях пародонта [5]. Исследования последних лет показали существенную роль клеточных медиаторов иммунных реакций в регуляции иммунного ответа. Нарушение синтеза цитокинов, продукции и рецепции лежит в основе многих иммунопатологических процессов, в том числе и при пародонтите [7]. Особое место отводится провоспалительным цитокинам, играющим ключевую роль

в развитии иммунопатологии при пародонтите, развитии воспалительных и деструктивных процессов [3].

Так, при ясном представлении влияния провоспалительных цитокинов на развитие воспалительных заболеваний пародонта не выяснена роль катионных антимикробных пептидов (АМП), в частности, дефензинов и их взаимозависимость на уровне межклеточного взаимодействия и активность воспалительного процесса.

АМП — наиболее древняя система противoinфекционной защиты человека, максимально эффективно реализующая себя на эпителиальных поверхностях слизистых и кожи человека [20]. Они представляют собой первую линию защиты организма против широкого спектра патогенов, включая бактерии, грибы, оболочечные вирусы [1, 4]. Несмотря на то что впервые дефензины были открыты в 1956 году [21] как лейкины и фагоцитины, только лишь в 1985 году они получили свое современное название [18]. В это же время был изучен ряд их биологического действия. Однако реальный интерес к данным АМП можно обнаружить лишь в начале XXI века, который сегодня имеет тенденцию к неуклонному росту. Это позволяет говорить о дефензинах как о молекулах, переживающих ренессанс [11].

В литературе, посвященной изучению данных пептидов, значительное место отводится обсуждению проблемы использования дефензинов в качестве мощных иммунных регуляторов, обладающих как про-, так и противовоспалительной активностью [22]. В работах зарубежных авторов показано, что дефензины способны активировать фагоцитоз [23] и индуцировать продукцию IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ моноцитами [8]. Кроме того, установлено, что АМП тормозят фибринолиз в месте воспаления, тем самым увеличивая время воздействия на патогены других факторов защиты организма. Необходимо отметить, что дефензины могут свободно проходить внутрь патогена [10, 12, 17] и непосредственно ингибировать синтез ДНК и РНК [13], фосфолипазы A2 (PLA2), ферментоврепарантов бактериальной стенки, шаперонов и рибосом [15], тем самым расширяя механизм своего антибактериального действия.

Таким образом, АМП — важные адьюванты защитной системы организма человека, гармонизирующие и регулирующие выраженность и направленность иммунного ответа [9]. АМП обладают мощным профилактическим действием в отношении кариеса зубов, подавляя рост кариесогенных бактерий, а также повышая уровень местной защиты [16]. Нарушение экспрессии АМП играет одну из ключевых ролей в генезе хронических воспалительных заболеваний.

Учитывая высокую частоту и полиэтиологический характер воспалительных процессов в тканях пародонта, клинико-иммунологические исследования у больных с воспалительными заболеваниями пародонта, находящихся на ортодонтическом лечении, представляют интерес. Иммунодиагностика пародонтита является наиболее прогрессивным методом исследований, позволяющим оценить тяжесть заболевания и прогнозировать эффективность лечения, что в конечном итоге приводит к улучшению качества жизни населения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование методов диагностики и прогнозирования воспалительных заболеваний пародонта с учетом

выявления уровня α -дефензина и провоспалительного цитокина IL-1 β .

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленной целью нами были обследованы 97 пациентов с разными видами ортодонтической патологии без признаков воспаления в тканях пародонта до начала ортодонтического лечения. В процессе лечения несъемной техникой пациенты были поделены на две группы. Основную группу составили 54 человека, которым был поставлен диагноз хронический катаральный гингивит. Группу сравнения составили 43 пациента без воспалительных процессов в тканях пародонта.

Все клинические обследования проводили в динамике — в процессе использования ортодонтических конструкций. При клиническом обследовании определяли состояние полости рта по упрощенному гигиеническому индексу (ОHI-s) и рассчитывали пародонтальный и папиллярно-маргинально-альвеолярный индексы.

Иммунологическое исследование включало определение содержания α -дефензина и провоспалительного цитокина IL-1 β .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе клинического обследования, показали, что через три месяца от начала ортодонтического лечения наблюдалось статистически значимое увеличение среднего значения индексов гигиены (ОHI-S), PI, SBI и PMA среди пациентов основной группы. При этом определялось удовлетворительная гигиена (ОHI-S = $1,49 \pm 0,03$), выраженность воспалительных изменений в тканях пародонта согласно пародонтальному индексу Рассела соответствовало гингивиту легкой степени тяжести ($0,71 \pm 0,03$), Распространенность воспалительного процесса в десне составила $17,50 \pm 1,04\%$, значение индекса Мюллемана равнялось $2,05 \pm 0,60$, что свидетельствовало о возникновении кровоточивости сразу после проведения кончиком зонда по стенке бороздки.

Тогда как у пациентов, входящих в группу сравнения, видимые клинические признаки воспаления не определялись и состояние пародонтальных тканей соответствовало норме: ОHI-S — $0,93 \pm 0,04$, PI — 0, SBI — 0, PMA — 0. Распределение пациентов по значению индекса ОHI-S, PI, SBI и PMA представлено в табл. 1

Данные, полученные в ходе клинического обследования, согласуются с результатами иммунологических исследований, которые показали, что между пациентами основной и группы сравнения отмечаются статистически значимые различия содержания исследуемого цитокина и α -дефензина.

При исследовании концентрации антимикробного пептида в смешанной слюне до начала ортодонтического лечения у пациентов основной группы отмечался более высокий уровень содержания α -дефензина ($469,0 \pm 55,7$ пг/мл), чем в группе сравнения ($297,1 \pm 57,7$ пг/мл), что свидетельствовало о наличии не проявленного клинически воспалительного процесса и очага инфекции. Через три месяца ортодонтического лечения значения показателя существенно менялись: в группе пациентов с воспалительными процессами в тканях пародонта происходило снижение содержания α -дефензина до $333,5 \pm 31,6$ пг/мл ($p < 0,05$), а в группе

сравнения — увеличение до $408,7 \pm 53,9$ пг/мл ($p < 0,05$). Снижение уровня дефензина в основной группе после установки брекет-системы с развитием хронического гингивита может свидетельствовать о развитии вторичного иммунодефицита у пациентов вследствие длительного воспалительного процесса. На фоне хронического воспалительного процесса установка и ношение брекет-системы вызвало подавление фагоцитарной системы со снижением синтеза дефензинов и, соответственно, угнетением противомикробной защиты.

В свою очередь воздействие возросшего количества микробного патогена на слизистую оболочку полости рта за счет литических ферментов, липополисахаридов, цитотоксинов стимулировало развитие иммунной реакции в организме человека, что индуцировало экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8.

ИЛ-1 является важнейшим провоспалительным цитокином, который стимулирует синтез и выделение лейкоцитами и эндотелиальными клетками других провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6) и тем самым активирует клетки на продукцию медиаторов воспаления (лейкотриенов, гистамина, простагландинов, оксида азота и других). При проведении внутригруппового анализа концентрации АМП

и провоспалительного цитокина была обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем АМП и провоспалительным цитокином ИЛ-1. У пациентов с пониженным содержанием АМП определялось подавление секреции провоспалительного цитокина ИЛ-1, что является ключевым звеном, приводящим к нарушению цитокиновой регуляции воспалительного процесса.

Цитокин ИЛ-1 β индуцирует экспрессию α -дефензина, тогда как АМП стимулируют CD4+ Т-клеток, что приводит к увеличению ими продукцию ИФН- γ и ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8. Кроме того, α -дефензины, инициируя повышение синтеза TNF- α и ИЛ-1 β моноцитами, регулируют выработку цитокина ИЛ-4, что свидетельствует о дуальности влияния пептида как на Th-1, так и на Th-2 иммунный ответ.

Дефензины реализуют свой иммуноадьювантный эффект путем рекрутирования провоспалительных клеток в регион поражения, возбуждения эпителиоцитов, эндотелиоцитов, DC, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток, функционирование которых приводит к экспрессии и секреции цитокинов [14].

Как уже было отмечено, АМП является тем ключевым звеном, который выполняет функцию регулятора, гармонизирующего отношения макро- и микроорганизмов. С од-

Таблица 1. Значение индексов ОНI-S, PI, SBI и PMA у пациентов основной группы и группы сравнения на этапах ортодонтического лечения

Срок определения индекса		Основная группа n = 54		Группа сравнения n = 43		Уровень значимости м/у группами p
		min-max	M \pm m	min-max	M \pm m	
ОНI-S	До установки брекет-системы	0,3 – 1,0	0,64 \pm 0,02	0,4 – 1,1	0,68 \pm 0,03	>0,05
	Через 3 месяца ортодонтического лечения	0,9 – 2,0	1,49 \pm 0,03	0,6 – 1,7	0,93 \pm 0,04	<0,01
PI	До установки брекет-системы	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	<0,05
	Через 3 месяца ортодонтического лечения	0,4 – 1,1	0,71 \pm 0,03	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	<0,05
PMA	До установки брекет-системы	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	>0,05
	Через 3 месяца ортодонтического лечения	10 – 28	17,50 \pm 1,04	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	>0,05
SBI	До установки брекет-системы	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	<0,05
	Через 3 месяца ортодонтического лечения	0,6 – 18	2,05 \pm 0,60	0,0 – 0,0	0,0 – 0,0	<0,05

Таблица 2. Содержание α -дефензина (пг/мл) в смешанной слюне пациентов основной группы и группы сравнения на разных сроках ортодонтического лечения

Срок измерения показателя		Основная группа n = 54		Группа сравнения n = 43		Уровень значимости м/у группами, p
		min-max	M \pm m	min-max	M \pm m	
До установки брекет-системы		12 – 1365	469,0 \pm 55,7	0 – 1813	297,1 \pm 57,7	<0,05
Через 3 месяца от начала ортодонтического лечения		18 – 769	333,5 \pm 31,6	5 – 1096	408,7 \pm 53,9	>0,05

Таблица 3. Содержание цитокина у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении

Цитокин	Срок анализа от установки брекет системы	Основная группа n = 54		Группа сравнения n = 43		Уровень значимости м/у группами, p
		min-max	M \pm m	min-max	M \pm m	
ИЛ-1 β	До установки	0 – 821,4	424,5 \pm 36,7	0 – 840,5	315,2 \pm 47,5	>0,05
	Через 3 месяца	0 – 661,3	344,0 \pm 24,2	0 – 744,2	336,8 \pm 36,6	>0,05

ной стороны, дефензин является основным содержимым азурофильных гранул нейтрофилов, степень инфильтрации которых и определяет выраженность воспаления, наблюдаемого при воспалительных процессах в тканях пародонта. С другой стороны, АМП регулирует каскад цитокиновых реакций, развивающихся при активации иммунного ответа в организме человека при наличии инфекции. Именно поэтому данный АМП является маркером активности системного и локального воспалительного ответа при внедрении патогена.

Таким образом, дефензины являются важнейшей древнейшей защитной системой организма человека и первым барьером на пути инфекции, мощной регуляторной системой, гармонизирующей отношения макро и микро-организмов, про- и противовоспалительных систем, играя тем самым одну из ключевых ролей в генезе множества заболеваний, в том числе хронического воспаления в тканях пародонта. Именно поэтому углубленное изучение дефензинов представляет огромный научный интерес и даст возможность лучше понимать механизмы генеза заболевания, использовать новейшие диагностические методы и современные подходы к этиотропной и патогенетической терапии, а также установить критерии по выявлению групп риска по развитию тяжелых и осложненных форм болезней. Кроме того, полученные результаты подобных исследований, касающиеся хронических форм воспалительных процессов в тканях пародонта, могли бы дать возможность использовать пептиды в качестве молекулярных биомаркеров степени воспаления. Это позволит реализовывать различные меры профилактики и лечения, улучшить наблюдение и контроль за такими пациентами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Будихина А. С., Пинегин Б. В. β дефензины: свойства и функции // Российский аллергологический журнал. 2008. №3. С. 15–21.
- Budihina A. S., Pinegin B. V. β defenziny: svojstva i funkcii // Rossijskij allergologičeskij žurnal. 2008. №3. S. 15–21.
- Денисова Ю. Л. Пародонтальный статус у больных с зубочелюстно-лицевыми аномалиями в период ортодонтического лечения современной несъемной техникой // Стоматология детского возраста и профилактика. 2004. №2. С. 55–57.
- Denisova Yu. L. Periodontal'nyj status u bol'nyh s zubocheljustno-licevymi anomalijami v period ortodontičeskogo lečeniya sovremennoj nes'ejmnoj tekhniki // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2004. №2. S. 55–57.
- Кетлинский С. А. Th-17 — новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных // Цитокины и воспаление. 2009. №2. С. 3–15.
- Ketlinskij, S.A. Th-17 — novaya liniya differencirovki T-helperov: obzor dannyh // Citokiny i vospalenie. 2009. №2. S. 3–15.
- Мамчур В. И., Левых А. Э. Дефензины — эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15. №2. С. 58–64.
- Mamchur V. I., Levych A. E. Defenziny — ehndogennye peptidy s antiinfekcionnymi i protivopuholevymi svojstvami (obzor literatury) // Tavricheskij mediko-biologičeskij vestnik. 2012. T. 15. №2. S. 58–64.
- Машченко И. С. Обмен цитокинов у больных с генерализованным пародонтитом // Современная стоматология. 2004. №1. С. 73–75.
- Mashchenko I. S. Obmen citokinov u bol'nyh s generalizovannym parodontitom // Sovremennaya stomatologiya. 2004. №1. S. 73–75.
- Мелехов С. В., Колесникова Н. В., Овчаренко Е. С. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом // Пародонтология. 2013. №1. С. 3–9.
- Melekhov S. V., Kolesnikova N. V., Ovcharenko E. S. Sostoyanie mestnogo immuniteta i mikrobiocenoza polosti rta u bol'nyh hroničeskim generalizovannym parodontitom // Parodontologiya. 2013. №1. S. 3–9.
- Симакова Т. Г., Пожарицкая М. М. Применение антиоксидантов в лечении заболеваний пародонта (обзор) // Институт стоматологии. 2007. №1. С. 105–109.
- Simakova T. G., Pozharickaya M. M. Primenenie antioksidantov v lečenii zabolevanij parodonta (obzor) // Institut stomatologii. 2007. №1. S. 105–109.
- Chaly Y. V., Paleolog E. M., Kolesnikova T. S. et al Neutrophil alpha-defensin human neutrophil peptide modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecule ex-pression in endothelial cells // Eur.Cytokine Netw. 2000. Vol. 11. №2. P. 257–266.
- Fu L. B., Yu J. L., Liu W. H. Biological characteristics of defensin and its disease-resistance genetic engineering // Yi Chuan. 2011. Vol. 33. №5. P. 512–519.
- Gudmundsson G. H., Agerberth B. Neutrophil antibacterial peptides, multifunctional effector molecules in the mammalian immune system // J. Immunol. Methods. 1999. Vol. 17. №233 (1–2). P. 45–54.
- Hollox E. J. Copy number variation of beta-defensins and relevance to disease // Cytogenet. Genome Res. 2008. Vol. 123. №1–4. P. 148–155.
- Lai Y., Gallo R. L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense // Trends Immunol. 2009. Vol. 30. №3. P. 131–141.
- Mammalian defensins: structures and mechanism of antibiotic activity // H.-G. Sahl, Ulr. Pag, S. Bonness et al. // J. Leukocyte Biol. 2005. Vol. 77. №4. P. 466–475.
- Niyonsaba F., Ushio H., Nakano N. et al. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines // J. Invest. Dermatol. 2007. Vol. 127. №3. P. 594–604.
- Peters B. M., Shirliff M. E., Jabra-Rizk M. A. Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs? // PLoS Pathog. 2010. Vol. 6. №10. P. e1001067.
- Toomarian L. Comparison of neutrophil apoptosis, α -defensins and calprotectin in children with and without severe early childhood caries / L. Toomarian, M. Sattari, N. Hashemi et al // Iran. J. Immunol. 2011. Vol. 8. №1. P. 11–19.
- Reconstruction of the conserved beta-bulge in mammalian defensins using d-amino acids / C. Xie, A. Prah, B. Ericksen et al. // J. Biol. Chem. 2005. Vol. 280. №38. — P. 32921–32929.
- Selsted M.E. Primary structures of three human neutrophil defensins / M.E. Selsted, S.S. Harwig, T. Ganz et al // J. Clin. Invest. -1985. -Vol. 76, №4. — P. 1436–1439.
- Soruri A., Grigat J., Forssmann U. et al. Beta-Defensins chemoattract macrophages and mast cells but not lymphocytes and dendritic cells: CCR6 is not involved // Eur. J. Immunol. 2007. Vol. 37. №9. P. 2474–2486.
- Steinstraesser L., Kraneburg U., Jacobsen F. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality // Immunobiology. 2011. №216 (3). P. 322–333.
- Skarnes R. C., Watson D. W. Characterization of leukin: an antibacterial factor from leucocytes active against gram-positive pathogens // J. Exp. Med. 1956. Vol. 104. №6. P. 829–845.
- Stroinigg N. Modulation of toll-like receptor 7 and LL-37 expression in colon and breast epithelial cells by human beta-defensin-2 / N. Stroinigg, M.D. Srivastava // Allergy Asthma Proc. 2005. Vol. 26. №4. P. 299–309.
- Wetering van S., A.C. van der Linden, M.A.J.A. van Sterkenburg et al. Regulation of SLPI and elafin release from bronchial epithelial cells by neutrophil defensins // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2000. Vol. 278. №1. P. L51–L58.

Поступила 16.08.2016

**Координаты для связи с авторами:
420053, г. Казань, ул. 2-я Верхняя, д. 17**