

УДК 616.31-002:612.017

*В. В. Базарный, Л. Г. Полушина, Е. А. Семенцова, Е. Н. Светлакова, Н. С. Береснева,
Ю. В. Мандра, С. В. Цвиренко*

ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАРОДОНТИТА

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

*V. V. Bazarnyi, L. G. Polushina, E. A. Sementsova, E. N. Svetlakova,
N. S. Beresneva, Y. V. Mandra, S. V. Tsvirinko*

THE INTERLEUKINS IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTITIS

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Резюме. *Цель работы* — оценить изменения уровня некоторых цитокинов при хроническом пародонтите. *Методы.* Обследовано 83 пациента с диагнозом хронический пародонтит. Концентрацию интерлейкинов (ИЛ)-2, -4, -6, -17 определяли в ротовой жидкости методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа. *Результаты.* Выявлено нарушение цитокинового статуса, указывающее на активацию Th2-зависимых факторов. Поскольку наибольшие сдвиги у пациентов были обнаружены со стороны ИЛ-4, то для данного показателя были определены значения диагностической чувствительности и диагностической специфичности, которые составили соответственно 88 и 99%. *Заключение.* Установленные нами изменения уровня цитокинов в ротовой жидкости при пародонтите объясняют механизмы ранее установленных изменений мукозального иммунитета у пациентов. Эти данные могут иметь значение не только для более глубокого понимания патогенетических механизмов, но и для разработки новых лабораторных способов оценки активности процесса.

Abstract. *The aim of the study* was to determine the changes in the level of cytokines in chronic periodontitis. *Methods.* A total of 115 patients with chronic periodontitis were enrolled in this investigation. The concentration of interleukin (IL)-2, -4, -6, -17 in oral fluid was determined by solid-phase heterogeneous immunoassay. *Results.* Cytokines concentration increasing in oral fluid was shown. This indicates to the activation of Th2-dependent factors. Since the greatest changes in patients were identified from the IL-4, for this parameter was determined the diagnostic sensitivity and diagnostic specificity, which were 88 and 99% respectively. *Conclusion.* These changes of the cytokines level in periodontitis may explain the mucosal immunity activation that was previously founded. These results are important for understanding the mechanisms of disease pathogenesis and new laboratory methods of the process activity assessment.

Ключевые слова: интерлейкины, пародонтит

Keywords: interleukins, periodontitis

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Базарный Владимир Викторович
vlad-bazarny@yandex.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Vladimir V. Bazarny
ivlad-bazarny@yandex.ru

Дата поступления 16.03.2017

Received 16.03.2017

Образец для цитирования:

Базарный В.В., Полушина Л.Г., Семенцова Е.А., Светлакова Е.Н., Береснева Н.С., Мандра Ю.В., Цвиренко С.В. Значение некоторых интерлейкинов в патогенезе пародонтита. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017, Том 14, №1, с. 35–39, DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-35-39

For citation:

Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Sementsova E.A., Svetlakova E.N., Beresneva N.S., Mandra Y.V., Tsvirinko S.V. The interleukins in the pathogenesis of periodontitis. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science. 2017, Vol. 14, no. 1, pp. 35–39. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-1-35-39 [In Russ.]

Полость рта участвует в выполнении важнейших функций — пищеварительной, дыхательной, защитной, коммуникативной и других, их нарушение приводит к заметному снижению качества жизни, а по некоторым данным, даже способствует ускорению развития деменции [1, 2, 3]. Поэтому поиск новых способов диагностики и патогенетической терапии распространенных заболеваний, в частности — пародонтита, представляется вполне актуальным [6].

Учитывая, что патогенез пародонтита большинство авторов связывают с нарушением микробиоты ротовой полости (включающей *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* и других представителей микрофлоры), а также механизмов местного иммунитета [5, 6, 7], можно полагать, что успехи в развитии патогенетической концепции диагностики и лечения заболевания могут быть связаны с иммунологическими исследованиями ротовой жидкости (РЖ). Это обусловлено тем, что по мере прогрессирования пародонтита происходит разрушение мягких тканей, деструкция костной ткани и высвобождение биологически активных веществ, которые могут быть определены в РЖ и затем рассматриваться как кандидаты на роль биомаркеров данного заболевания. В последние годы многочисленными исследованиями показано изменение уровня цитокинов в крови и ротовой жидкости при заболеваниях пародонтита. Однако полученные данные крайне противоречивы, в частности, одни авторы находят повышение содержания некоторых интерлейкинов, а другие — их снижение [5, 7, 8], что затрудняет патогенетическую интерпретацию результатов тестов. Это определило цель данного исследования — установить изменения цитокинового статуса у пациентов с хроническим пародонтитом.

Материалы и методы

В работе проведен ретроспективный анализ клиничко-лабораторных данных 115 человек, которые были распределены на две группы. Основную группу составили 83 пациента с хроническим пародонтитом легкой и средней степени, в активной фазе. Диагноз был установлен на основании стандартных клиничко-рентгенологических критериев. Клиническое обследование включало определение стоматологических индексов — упрощенного индекса гигиены Грина-Вермильона (ОHS) и папиллярно — маргинально — альвеолярного индекса (РМА). В контрольную группу включили 32 практически здоровых добровольца, посетивших стоматолога с профилактической целью.

Нестимулированную ротовую жидкость (РЖ) получали не ранее чем через 3 часа после приема пищи и после полоскания полости рта, собирали в пробирки SalivaCapsSet. Пробы замораживали и хранили до исследования при температуре -20°C . Перед исследованием образцы размораживали, хорошо перемешивали и центрифугировали. Содержание интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-17 (ИЛ-17) в РЖ определяли методом твердофазного гетерогенного ИФА с использованием

тест систем «Вектор-Бест» и регистрацией на фотометре Multiscan.

Статистическая обработка результатов проводилась на основании принципов вариационной статистики с использованием программы Gretl. Переменные с непараметрическим распределением сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни, данные представлены в таблицах как медиана (25-й; 75-й квартиль — Q1; Q3).

Для оценки диагностической эффективности лабораторных тестов проводили ROC-анализ.

Результаты

Для объективной оценки состояния полости рта использовали стандартные стоматологические индексы — ОHS-I и РМА (таблица 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Table 1

Clinical characteristics of the patients

Стоматологические индексы, усл. ед./ Dental indices, cond.ed.	Основная группа/ Main group	Контрольная группа/ Control group
ОHS-I, Me Q1; Q3	2,0 (1,6; 2,4)	1,0 (0; 6,1)
РМА, Me Q1; Q3	48,0 * (38,0; 69,0)	10,0 (2,0; 15,0)

* — $p < 0,05$

Индексы были повышены у пациентов с пародонтитом, что доказывает адекватность распределения обследованных и выделения группы пациентов с пародонтитом.

Основная задача работы заключалась в определении концентрации интерлейкинов в активную фазу пародонтита. Исследовали уровень ИЛ-2 и ИЛ-4, отражающих состояние ThI- и ThII-клеток соответственно, а также ИЛ-6 и ИЛ-17 (Th17 клетки).

У больных пародонтитом концентрация ряда интерлейкинов возрастала (таблица 2): ИЛ-2 — на 31,1% ($p = 0,05$), ИЛ-4 — в 26 раз ($p = 0,001$), ИЛ-6 — в 4,6 раза ($p = 0,03$). Важно отметить, что соотношение ИЛ-2/ИЛ-4, продуцируемых разными типами Th клеток, составило в контрольной группе 4,4, а при пародонтите — 0,2. Это дает основание предположить, что цитокиновый баланс при пародонтите характеризуется преобладанием Th-2 продуцируемых факторов, то есть активацией «противовоспалительных» механизмов, преимущественно — гуморального иммунитета.

Концентрация ИЛ-17 — одного из важнейших медиаторов клеточного иммунитета, индуктора синтеза хемокинов и других клеточных реакций [9] у пациентов обеих групп существенно не различалась.

Поскольку наибольшие сдвиги у пациентов были выявлены со стороны ИЛ-4, то для данного показателя были определены значения диагностической чувствительности и диагностической специфичности с помощью ROC анализа, которые составили соответ-

ственно 88% и 99%. Это дает основания считать, что данный параметр может быть использован в качестве инструмента лабораторной диагностики для оценки активности и мониторинга процесса.

Таблица 2

Содержание интерлейкинов в ротовой жидкости пациентов с хроническим пародонтитом

Table 2

The interleukins level in the oral fluid of patients with chronic periodontitis

Интерлейкины, пкг/мл/ Interleukins, pg/ml	Основная группа/ Main group	Контрольная группа/ Control group
Интерлейкин-2, Me/ Interleukin-2, Me Q1; Q3	14,6 * 5,5; 16,5	10,0 8,5; 28,5
Интерлейкин-4, Me/ Interleukin-4, Me Q1; Q3	59,7* 19,0; 71,0	2,3 1,0; 8,5
Интерлейкин-6, Me/ Interleukin-6, Me Q1; Q3	6,5* 2,0; 9,5	1,4 1,1; 3,2
Интерлейкин-17, Me/ Interleukin-17, Me Q1; Q3	4,0 0; 7,5	2,7 0; 3,7

* — $p < 0,05$

Заключение

К настоящему времени накоплены данные о наличии в РЖ при патологии тканей полости рта маркеров воспалительного процесса — лактоферрина, кальпротектина, С-реактивного белка, макрофагального воспалительного белка (MIP-1a) и других [10, 11]. В частности, нами ранее установлено, что при воспалении как слизистой оболочки полости рта, так и тканей пародонта, уровень факторов мукозального иммунитета (прежде всего — лактоферрина и секреторного иммуноглобулина А) в РЖ повышается [5, 10, 12]. Механизмы такой активации иммунных механизмов могут быть связаны с выявленными в данной работе особенностями цитокинового статуса. Возможно, изменение продукции интерлейкинов ротовой жидкости при пародонтите характеризуется генетическими индивидуальными особенностями [13], а воспаление выступает медиатором между генетическими и эпигенетическими факторами, что может определять прогрессирование заболевания.

Обращает на себя внимание заметное изменение уровня ИЛ-4 в РЖ при поражении пародонта. Это полифункциональный цитокин, который участвует в осуществлении многих иммунных и неиммунологических функций, причем не только IgE-зависимых, как это обычно принято считать [12, 13]. Возможно, при пародонтите ИЛ-4 реализует свои как патогенетические эффекты (иммуноопосредованная деструкция тканей), так и протективные (активация антибактериального гуморального иммунитета).

Выявленные изменения уровня цитокинов при пародонтите могут иметь значение не только в понимании механизмов патогенеза заболевания, но и для разработки новых лабораторных способов оценки активности процесса. Обоснованием для этого является установленная высокая диагностическая эффективность такого показателя как ИЛ-4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armitage G.C., Robertson P.B. The Biology, Prevention, Diagnosis and Treatment of Periodontal Diseases: Scientific Advances in the United States. J. Am. Dent. Assoc. 2009. Vol. 140, Suppl. 1. pp. 36-43.
2. Critchlow D. Oral health care for the housebound patient. Br J Community Nurs. 2017. Vol. 22(1). pp. 650-657.
3. Tonsekar P.P., Jiang S.S., Yue G. Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. Gerodontology. 2017, Feb [Epub ahead of print].
4. Eke P.I., Dye B.A., Wei L. et al. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. J Dent Res. 2012. Vol. 91(10). pp. 914-920.
5. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Ваневская Е.А. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент. Российск. Иммунологическ. журнал. 2014. Т. 8 (17). № 3. С. 769-771.
6. Feng Z., Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. Periodontol. 2006. Vol. 40.

REFERENCES

1. Armitage G.C., Robertson P.B. The Biology, Prevention, Diagnosis and Treatment of Periodontal Diseases: Scientific Advances in the United States. J. Am. Dent. Assoc. 2009. Vol. 140, Suppl. 1. pp. 36-43.
2. Critchlow D. Oral health care for the housebound patient. Br J Community Nurs. 2017. Vol. 22 (1). pp. 650-657. DOI: 10.12968/bjcn.2017.22.1.650.
3. Tonsekar P.P., Jiang S.S., Yue G. Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. Gerodontology. 2017, Feb [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/ger.12261.
4. Eke P.I., Dye B.A., Wei L. et al. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. J Dent Res. 2012. Vol. 91(10). pp. 914-920. DOI: 10.1177/0022034512457373.
5. Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Vaneskaia E. A. Immunological analysis of oral fluid as a potential diagnostic tool. [Immunologicheskij analiz rotovoj zhidkosti kak potencial'nyj diagnosticheskij instrument] Russian. Immunolog. Journal Rossijsk.

pp. 50-76.

7. Khalaf H., Lönn H., Bengtsson T. Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: possible role for TGF- β 1 as a marker for disease progression. *Cytokine*. 2014. Vol. 67 (1). pp. 29-35.

8. Nazar Majeed Z., Philip K., Alabsi A.M. et al. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2016. N. 1804727.

9. Kim BS, Park YJ, Chung Y. Targeting IL-17 in autoimmunity and inflammation. *Arch Pharm Res*. 2016. Vol. 39 (11). pp. 1537-1547.

10. Базарный В.В., Журавлев В.П., Мандра Ю.В. и др. Лактоферрин в ротовой жидкости пациентов с герпесвирусной инфекцией. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2014. № 1. С. 48-49.

11. Kanaparthu A., Kanaparthu R., Niranjana N. Evaluation of serum C-reactive protein levels in subjects with aggressive and chronic periodontitis and comparison with healthy controls. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012. Vol. 9 (3). pp. 261-265.

12. Базарный В.В., Ваневская Е.А., Полушина Л.Г. и др. Характеристика секреторного иммунитета при герпетическом стоматите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 9. С. 72

13. Pirm G. E., Toker H., Korkmaz E.M. et al. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in patients with aggressive periodontitis: effects on GCF, serum and clinic parameters. *Braz Oral Res*. 2017. Vol. 31. p. 12.

14. Paul W.E History of interleukin-4. *Cytokine*. 2015. Vol. 75(1). pp. 3-7.

15. Redpath S.A., Heieis G., Perona-Wright G. Spatial regulation of IL-4 signalling in vivo. *Cytokine*. 2015. Vol. 75 (1). pp. 51-56.

Immunologichesk. zhurnal. 2014. Vol. 8 (17). No. 3. pp. 769-771. (In Russ).

6. Feng Z., Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol*. 2006. Vol. 40. pp. 50-76.

7. Khalaf H., Lönn H., Bengtsson T. Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: possible role for TGF- β 1 as a marker for disease progression. *Cytokine*. 2014. Vol. 67 (1). pp. 29-35. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.02.007.

8. Nazar Majeed Z., Philip K., Alabsi A.M. et al. Identification of Gingival Crevicular Fluid Sampling, Analytical Methods, and Oral Biomarkers for the Diagnosis and Monitoring of Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Dis Markers*. 2016. N. 1804727. DOI: 10.1155/2016/1804727.

9. Kim BS, Park YJ, Chung Y. Targeting IL-17 in autoimmunity and inflammation. *Arch Pharm Res*. 2016. Vol. 39 (11). pp. 1537-1547. DOI: 10.1007/s12272-016-0823-8.

10. Bazarnyi V.V., Zhuravlev V.P., Mandra Yu. V., et al. Lactoferrin in the oral fluid of patients with herpes viral infection. *Vestn. [Laktoferrin v rotovoj zhidkosti pacientov s herpes virusnoj infektsii]*. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. Journal of Ural Medical Academic Science*. 2014. No. 1. pp. 48-49. (In Russ).

11. Kanaparthu A., Kanaparthu R., Niranjana N. Evaluation of serum C-reactive protein levels in subjects with aggressive and chronic periodontitis and comparison with healthy controls. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012. Vol. 9 (3). pp. 261-265.

12. Bazarnyi V.V., Vaneskaya E.A., L.G. Polushina. Et al. Characterization of secretory immunity under herpetic stomatitis [Характеристика секреторного иммунитета при герпетическом стоматите]. *Clin. lab. diagnostics. Klinichesk. lab. diagnostika*. 2013. No. 9. P. 72. (In Russ).

13. Pirm G.E., Toker H., Korkmaz E.M. et al. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in patients with aggressive periodontitis: effects on GCF, serum and clinic parameters. *Braz Oral Res*. 2017. Vol. 31. p. 12. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0012.

14. Paul W.E History of interleukin-4. *Cytokine*. 2015. Vol. 75 (1). pp. 3-7. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.01.038.

15. Redpath S.A., Heieis G., Perona-Wright G. Spatial regulation of IL-4 signalling in vivo. *Cytokine*. 2015. Vol. 75 (1). pp. 51-56. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.02.026.

Авторы

Базарный Владимир Викторович
Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии, главный научный сотрудник отдела общей патологии ЦНИЛ
vlad-bazarny@yandex.ru

Полушина Лариса Георгиевна
Научный сотрудник отдела общей патологии ЦНИЛ

Семенцова Елена Анатольевна
Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний

Светлакова Елена Николаевна
Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний

Береснева Наталья Сергеевна
Научный сотрудник отдела общей патологии ЦНИЛ

Мандра Юлия Владимировна
Доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновациям, заведующая кафедрой пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний

Цвиренко Сергей Васильевич
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и бактериологии

Уральский государственный медицинский университет
Российская Федерация, 620028, Екатеринбург, ул. Ре-пина, 3

Authors

Vladimir V. Bazarnyi
Professor, Dr. Sci. (Med.)
vlad-bazarny@yandex.ru

Larisa G. Polushina
Research Workerer of the Laboratory of General Pathology

Elena A. Sementsova
Assistant of Prof., Department of Propaedeutics and Physiotherapy of Dental Diseases,
Cand. Sci. (Med.)

Elena N. Svetlakova
Assistant of Prof., Department of Propaedeutics and Physiotherapy of Dental Diseases,
Cand. Sci. (Med.)

Natalia S. Beresneva
ResearchWorkerer of the Laboratory of General Pathology

Yulia V. Mandra
Vice-rector for Research and Innovations, Head of Department of Propaedeutics and Physiotherapy of Dental Diseases, Prof., Dr. Sci. (Med.)

Sergei V. Tsvirenko
Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, Prof.,
Dr. Sci. (Med.)

Ural State Medical University
Repin St. 3, Yekaterinburg, Russian Federation, 620028