

Теблочева Л.М., Гуревич К.Г.

Остеоиммунология и пародонтит

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Пародонтит — это патологическое состояние, которое включает в себя воспалительный процесс опорно-удерживающих структур зуба. Многочисленные исследования указывают на то, что гипериммунные ответы на пародонтопатогенные микроорганизмы приводят к разрушению соединительной ткани и альвеолярной кости. В данном обзоре мы рассмотрим некоторые аспекты иммуно-воспалительного ответа, что в конечном итоге приводит к стимуляции остеокластогенеза.

Ключевые слова: заболевания пародонта, цитокины, остеоиммунология

Tebloeva L.M., Gurevich K.G.

Osteoimmunology and Periodontitis

Moscow State Medical Dental University A.I. Evdokimov, Health Ministry, 127473, Moscow, Delegatskaya, 20, 1

Periodontal disease is a pathological condition that involves inflammation of the tooth supporting structures. Accumulated lines of evidence suggest that hyperimmune responses to periodontal bacteria result in the destruction of periodontal connective tissue and alveolar bone. In this review, we discuss several aspects of the immune-inflammatory host response that ultimately results in loss of alveolar bone and stimulates osteoclastogenesis.

Key words: periodontal disease, cytokine, osteoimmunology

Пародонтит — это воспалительный процесс, который затрагивает 90% населения и, повреждая ткани зубов, приводит в конечном итоге к их выпадению [1]. Инфекционный процесс начинается на уровне эпителия десны и, прогрессируя при определённых условиях, вовлекает в процесс весь опорно-удерживающий аппарат зуба.

Заболевания пародонта увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и очень тесно связаны с такими хроническими заболеваниями, как сахарный диабет, метаболический синдром, ревматоидный артрит и др. [2, 3—6].

В последние два десятилетия учёные сосредоточились на роли бактериальной инфекции, проявляя интерес к «хост» ответу как к наиболее значимому фактору развития пародонтита. На сегодняшний день есть отчетливое подтверждение того, что при пародонтите в патологический процесс вовлекаются как врождённый, так и приобретённый иммунные ответы [7—8].

Первичная местная реакция на бактериальную инфекцию активирует врождённый иммунитет, вырабатывая большое количество цитокинов и медиаторов воспаления, которые приводят к разрушению соединительной ткани и альвеолярного отростка челюсти, что указывает на развитие пародонтита [9].

Воспаление развивается через 2—4 сут. после скопления налёта в десневой борозде. На этом этапе происходит повышение гидростатического давления в микроциркуляторном русле, что приводит к повышенной проницаемости сосудов [9, 10]. Поскольку сохраняется воздействие микроорганизмов, воспалительный ответ продолжает нарастать, усиливается инфильтрация лейкоцитами соединительной ткани, происходит выраженная деструкция коллагеновых волокон. Пародонтальный карман за счёт роста биоплёнки в анаэробной среде углубляется [11—12]. Этот процесс приводит к повреждению тканей пародонта.

Предполагается, что развитие заболевания связано с сочетанием нескольких факторов: наличием пародонтопатогенных микроорганизмов, высоким уровнем провоспалительных цитокинов, матричных металлопротеиназ (ММП), низким уровнем IL-10 [13].

Согласно этой концепции, баланс цитокинов определяет, происходит ли разрушение тканей пародонта или поддерживается гомеостаз.

Роль пародонтопатогенных микроорганизмов в определении прогрессирования данного заболевания является весьма сложной. Пародонтит не связан с наличием одного определённого микроорганизма, а включает в себя широкий спектр пародонтопатогенов.

Многочисленные работы, связанные с изучением состава биоплёнки у пациентов с пародонтитом, показали, что заболевания пародонта связано с более высоким содержанием анаэробных грамотрицательных микроорганизмов, таких, как *Prevotella*, *Leptotrichia*, *Veillonella*, *Porfiromonas*, *Treponema*. Данные микроорганизмы разрушают ткани пародонта непосредственно через такие патогенные продукты, как эндотоксины, коллагеназы, вызывая иммунный ответ [14].

Первым неоспоримым доказательством того, что «хост» ответ играет важную роль в развитии пародонтита в 1985 г. было продемонстрировано на гончих собаках учёными R.C. Williams, M.K. Jeffcoat, M.L. Kaplan, которые, используя мощный ингиби-

тор циклооксигеназы, сократили потерю костной ткани [15].

В 1998 г. D.T. Graves, A.J. Delima, R. Assuma показали, что ингибирование IL-1 и TNF- α снижает количество моноцитов и лимфоцитов, что приводит к снижению резорбции костной ткани [16, 17].

Работы последних лет подтвердили гипотезу о том, что цитокины являются неотъемлемой частью развития заболеваний пародонта.

Одним из важнейших компонентов «хост» ответа являются Toll-Like Receptors (TLRs), играющие роль в первичном обнаружении микроорганизмов на слизистой оболочке полости рта. Активация последних приводит к продуцированию каскада цитокинов, многие из которых прямо или косвенно стимулируют образование остеокластов [18].

Цель исследования — определение содержания цитокинов в десневой жидкости и сыворотке крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

Методика

Исследования проведены на 147 пациентах в возрасте от 35—50 лет, страдающих заболеваниями пародонта.

В сыворотке периферической крови и десневой жидкости определяли содержание следующих цитокинов: TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-18, IL-4, IL-10, sRANKL и OPG. Исследования проводили методом твердофазного ИФА с помощью соответствующих коммерческих тест-систем («Вектор-Бест», Россия). До начала исследования образцы транспортировали в изотермических условиях при температуре 18—23°C.

Анализ содержания цитокинов IFN- γ , IFN- α , IL-4, IL-10 и TNF- α проводили с помощью коммерческих наборов производства компании «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, РФ) для постановки твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение

Содержание цитокинов в десневой жидкости пародонтальных каналов у пациентов к ХГП

Результаты исследований провоспалительных цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-18, IL-17, представленные на рис. 1, показали, что наибольший уровень в десневой жидкости определяется по содержанию TNF- α , который достигает $268 \pm 37,16$ пкг/мл и превосходит таковой у практически здоровых лиц более чем в 7 раз.

Содержание же других провоспалительных цитокинов — IL-18, IL-17 и IFN- γ в десневой жидкости больных ХГП выше, чем у контрольных лиц, в 2—1,6 раза соответственно.

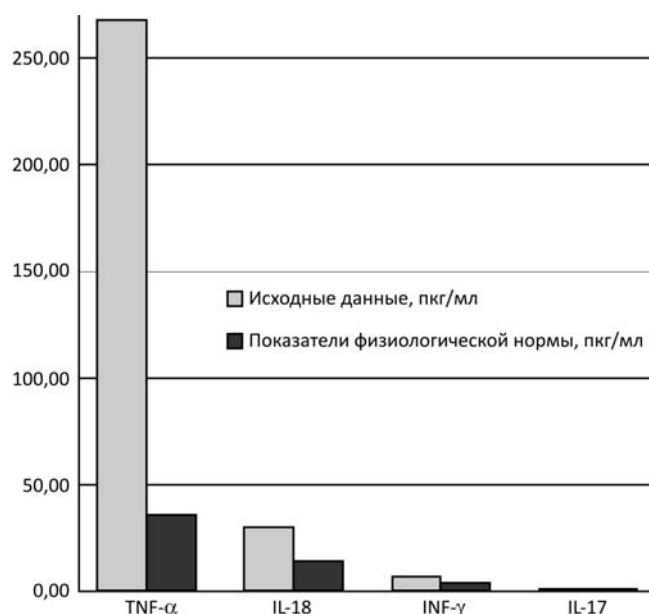


Рис. 1. Содержание провоспалительных цитокинов в десневой жидкости пародонтальных карманов пациентов с хроническим пародонтитом (n = 147).

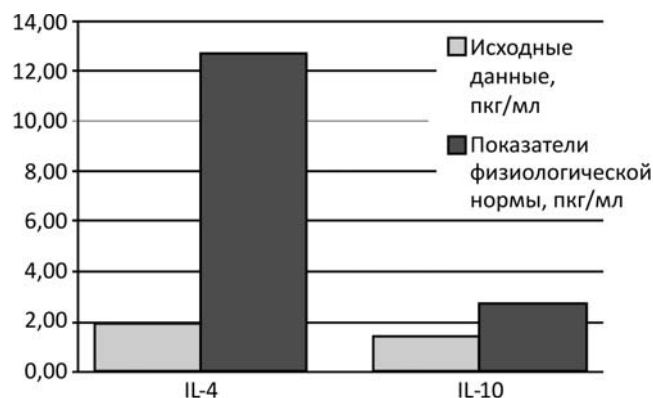


Рис. 2. Содержание провоспалительных цитокинов в десневой жидкости пародонтальных карманов пациентов с хроническим пародонтитом (n = 147).

Наряду с этим содержание противовоспалительного цитокина — IL-4 в десневой жидкости ХП составило $1,92 \pm 1,3$ пкг/мл, что более чем в 6,6 раза ниже, чем у практически здоровых лиц, содержание IL-10 определяется на уровне $1,36 \pm 0,92$ пкг/мл, что в 2 раза ниже его содержания в десневой жидкости контрольных лиц (рис. 2).

В десневой жидкости пародонтального кармана пациентов ХГП определялось также повышенное содержание цитокинов sRANKL и OPG, непосредственно участвующих в остеокластогенезе, которое составило $15,2 \pm 2,3$ пкг/мл и $7,5 \pm 0,3$ пкг/мл, что почти в 5 раз и в 2 раза соответственно выше этих показателей у практически здоровых людей (рис. 3).

Вместе с тем, индекс соотношения sRANKL/OPG больных ХП в десневой жидкости в 2 раза выше (2,02), чем у лиц контрольной группы (0,95).

Таким образом, в десневой жидкости больных ХП повышено содержание провоспалительных цитокинов в последовательности $TNF-\alpha > IL-18 > IL-17 > IFN-\gamma$ и снижено относительно нормы содержание противовоспалительных цитокинов в последовательности $IL-4 < IL-10$.

Кроме того, между содержанием в десневой жидкости больных ХП $TNF-\alpha$ ($268 \pm 37,16$ пкг/мл) и IL-4 ($1,92 \pm 1,3$ пкг/мл) прослеживается обратно пропорциональная зависимость с коэффициентом в 139,5 по сравнению с практически здоровыми ($TNF-\alpha = 36,3 \pm 2,95$, IL-4 = $12,7 = 3,2$ пкг/мл) у которых этот коэффициент составляет только 2,8.

Индекс соотношения цитокинов, определяющих остеокластогенез sRANKL/OPG у больных ХГП ($15,2 \pm 2,3$ пкг/мл и $7,5 \pm 0,3$ пкг/мл соответственно) превосходит таковой в норме ($3,15 \pm 0,5$ пкг/мл и $3,3 \pm 0,85$ пкг/мл соответственно) в 2 раза.

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП)

Результаты исследований представленные на рис. 4 и 5 показали, что наибольший уровень в сыворотке крови больных ХП определяется по содержанию $TNF-\alpha$ и IL-17, которое превышает таковое у практически здоровых в 10 и 8,5 раз и составляют $5,0 \pm 1,2$ пкг/мл и $17,1 \pm 2,3$ пкг/мл соответственно.

Содержание $IFN-\gamma$ и IL-18 составляло $2,92 \pm 2,3$, 293 пкг/мл и $76 \pm 80, 75$ пкг/мл соответственно, что выше, чем у контрольных лиц, в 1,83 раза.

Уровень противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 в сыворотке крови больных ХГП был ниже, чем у практически здоровых в 2,7 и в 1,9 раза и со-

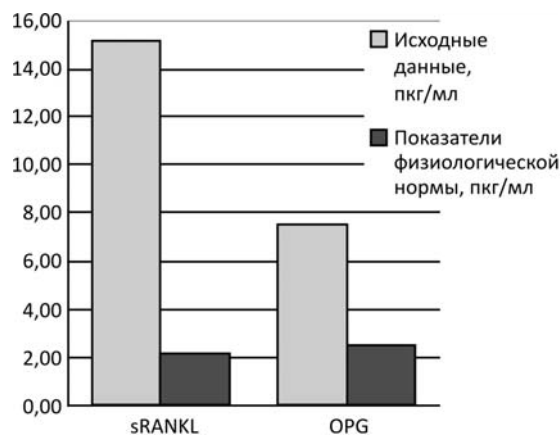


Рис. 3. Содержание цитокинов остеокластогенеза в десневой жидкости пародонтальных карманов пациентов с хроническим пародонтитом (n = 147).

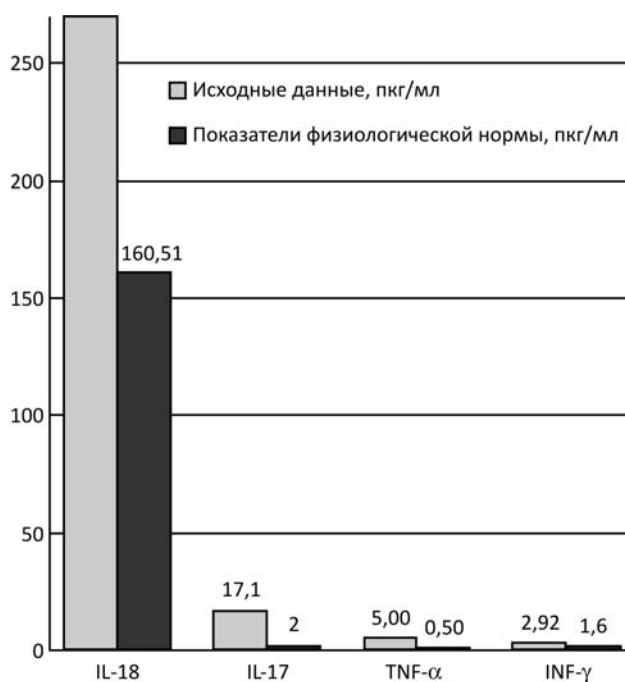


Рис. 4. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с хроническим пародонтитом (n = 147).

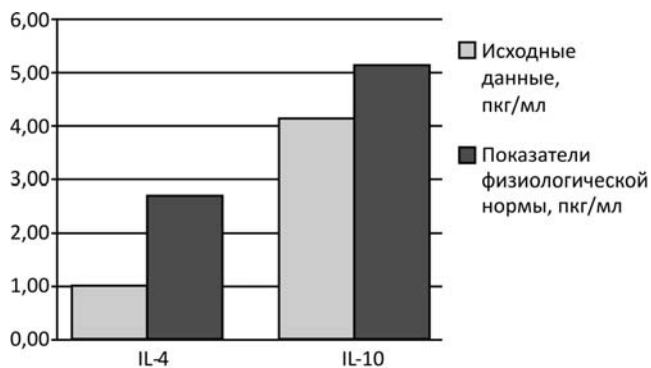


Рис. 5. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с хроническим пародонтитом (n = 147).

ставил $1,00 \pm 0,85$ пкг/мл и $4,14 \pm 1,09$ пкг/мл соответственно (рис. 5).

Таким образом, в сыворотке крови больных ХП определяется повышением относительно физиологической нормы уровня провоспалительных цитокинов в последовательности: $TNF-\alpha > IL-17 > IL-18 > INF-\gamma$ и снижение содержания противовоспалительных цитокинов относительно контроля $IL-4 < IL-10$.

Кроме того, между содержанием в сыворотке крови больных ХГП $TNF-\alpha$ ($5,0 \pm 1,2$ пкг/мл) и $IL-4$

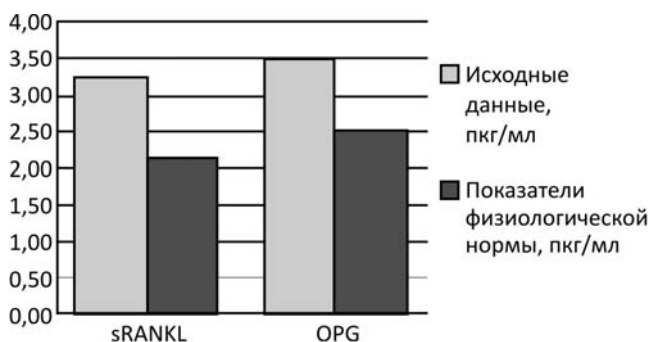


Рис. 6. Содержание цитокинов остеокластогенеза в сыворотке крови пациентов с хроническим пародонтитом ($n = 147$).

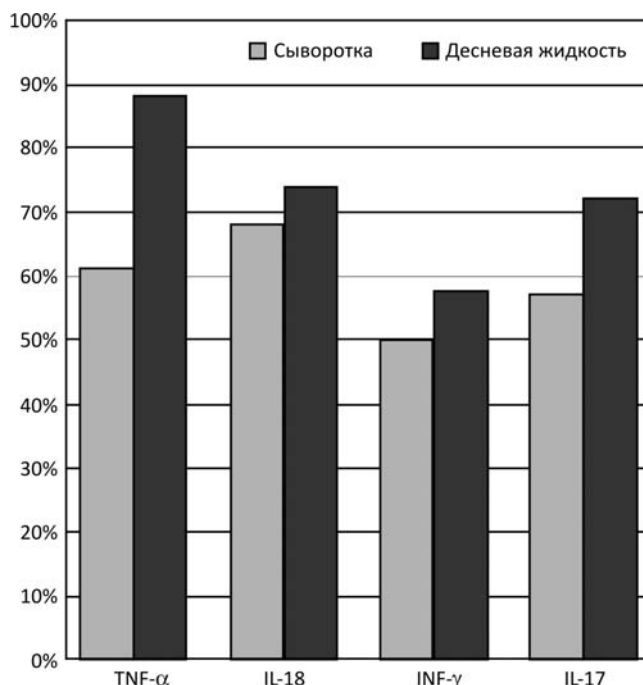


Рис. 7. Распределение количества пациентов с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов в десневой жидкости пародонтальных карманов и в сыворотке крови пациентов с хроническим пародонтитом ($n = 147$).

($1,0 \pm 0,85$ пкг/мл) выявляется взаимосвязь — повышение содержания $TNF-\alpha$ сопровождается снижением содержания $IL-4$ с коэффициентом 5,0.

У практически здоровых отмечается обратная зависимость — содержание $IL-4$ ($2,7 \pm 1,7$ пкг/мл) выше, чем $TNF-\alpha$ ($0,5 \pm 0,4$ пкг/мл) с коэффициентом 5,4.

Некоторая взаимосвязь прослеживается между повышением и снижением содержания $IL-18$ ($2,93 \pm 80,75$ пкг/мл) и $IL-10$ ($4,14 \pm 1,09$ пкг/мл) соответственно с коэффициентом 1,8 и 1,4 относительно контроля ($160,51 \pm 41,6$ пкг/мл и $5,12 \pm 2,7$ пкг/мл соответственно).

Соотношение цитокинов остеокластогенеза sRANKL/OPG в сыворотке крови больных ХГП несмотря на некоторое повышение содержания sRANKL и OPG ($3,23 \pm 1,1$ пкг/мл $3,5 \pm 0,7$ пкг/мл соответственно) в 1,5 и 1,4 раза, остается практически без изменений относительно нормы ($2,15 \pm 1,5$ пкг/мл и $2,5 \pm 1,2$ пкг/мл соответственно) (рис. 6).

Суммарные результаты исследований содержания цитокинов в десневой жидкости и сыворотки крови больных ХГП, представленные в таблице, свидетельствуют, что наиболее информативным показателем изменений содержания провоспалительных цитокинов в десневой жидкости по сравнению с физиологической нормой является повышение уровня $TNF-\alpha$ (в 7 раз) и снижение уровня $IL-4$ (в 6,6 раза) и, что особенно важно, повышение индекса соотношения sRANKL/OPG в 2 раза за счет более выраженного повышения содержания в тканях пародонта sRANKL (в 4,8 раза) относительно практически здоровых лиц и менее выраженного повышения содержания в них OPG (в 2,27 раза относительно физиологической нормы).

В исследованиях содержания цитокинов в сыворотке крови больных ХП наиболее информативным показателем явился так же повышенный в 10 раз относительно контроля уровень содержания $TNF-\alpha$ и сниженный в 2,7 раза уровень $IL-4$ (таблица).

Следует отметить, что вышеуказанное повышение содержания наиболее информативного показателя — провоспалительного цитокина $TNF-\alpha$ в десневой жидкости пародонтальных карманов определялось в 88% случаев (рис. 7), а снижение содержания наиболее информативного показателя противовоспалительных цитокинов $IL-4$ определялось у 95% пациентов (рис. 8).

Повышение же содержания в десневой жидкости других провоспалительных цитокинов распределялось в сыворотке крови пациентов с ХГП относительно равномерно в 50—68% случаев (рис. 7).

Содержание цитокинов (пкг/мл) в жидкости десневого кармана и сыворотке крови больных хроническим пародонтитом (n = 147) (m ± σ)

Цитокины	Жидкость десневого кармана			Сыворотка крови		
	Здоровые	Хр. пародонтит	Коэф. повышения/понижения	Здоровые	Пародонтит	Коэф. повышения/понижения
TNF-α	36,3 ± 2,95	268 ± 37,16	7,38 ↑	0,5 ± 0,4	5,0 ± 1,2	10 ↑
IFN-γ	4,2 ± 1,23	69 ± 4,66	1,64 ↑	1,6 ± 0,3	2,92 ± 2,3	1,8 ↑
IL-17	0,7 ± 0,3	1,42 ± 1,01	2,02 ↑	2,0 ± 3,7	17,1 ± 2,3	8,55 ↑
IL-18	14,6 ± 5,6	30,32 ± 26,4	2,07 ↑	160,51 ± 41,6	293,76 ± 80,75	1,8 ↑
IL-4	12,7 ± 3,2	1,92 ± 1,3	6,6 ↓	2,7 ± 1,7	1,00 ± 0,85	2,7 ↓
IL10	2,7 ± 1,2	1,36 ± 0,92	1,98 ↓	5,12 ± 2,7	4,14 ± 1,09	1,2 ↓
sRANKL	3,15 ± 0,5	15,2 ± 2,3	4,8 ↑	2,15 ± 1,5	3,23 ± 1,1	1,5 ↑
OPG	3,3 ± 0,85	7,5 ± 0,3	2,27 ↑	2,5 ± 1,2	3,5 ± 0,7	1,4 ↑

Снижение содержания противовоспалительного цитокина IL-4 в десневой жидкости и в крови определялось у 95% пациентов с ХГП, наряду с этим снижение содержания другого противовоспалительного цитокина IL-10 определялось в 65% случаев (рис. 8), что соответствовало проценту пациентов с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов в крови этих же пациентов (рис. 7).

Обращает на себя внимание, что количество пациентов с повышенным содержанием в крови цитокина препятствующего остеокластогенезу — sRANKL достигало 92% (рис. 9), хотя уровень его содержания относительно нормы превышал только в 1,5 раза и соответствовал параллельному повышению содержания цитокина OPG, способствующего остеокластогенезу (таблица).

Подобное повышение содержания OPG в крови исследованных пациентов с ХГП определялось только в 68% случаев (рис. 9).

Наряду с этим количество пациентов с ХГП с повышенным содержанием как sRANKL, так и OPG в десневой жидкости пародонтальных карманов было приблизительно одинаковым и составило 75% и 72% соответственно. Однако коэффициент повышения содержания sRANKL относительно физиологических значений у этих пациентов составил 4,8 раза, а коэффициент повышения OPG только в 2,27 (таблица).

Таким образом, развитие пародонтита сопровождается дисбалансом цитокиновой системы. Наблюдается повышение содержания провоспалительных цитокинов. Повышается также содержание цитокинов остеокластогенеза как в плазме, так и в десневой жидкости. Однако отношение sRANKL/OPG увеличивается недостоверно.

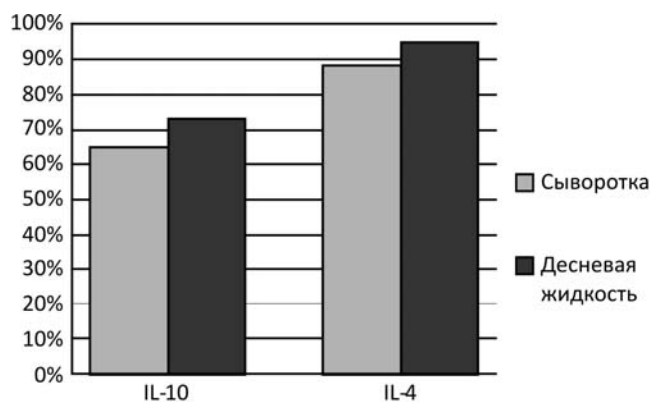


Рис. 8. Распределение количества пациентов с пониженным содержанием противовоспалительных цитокинов в десневой жидкости пародонтальных карманов и сыворотке крови пациентов с хроническим пародонтитом (n = 147).

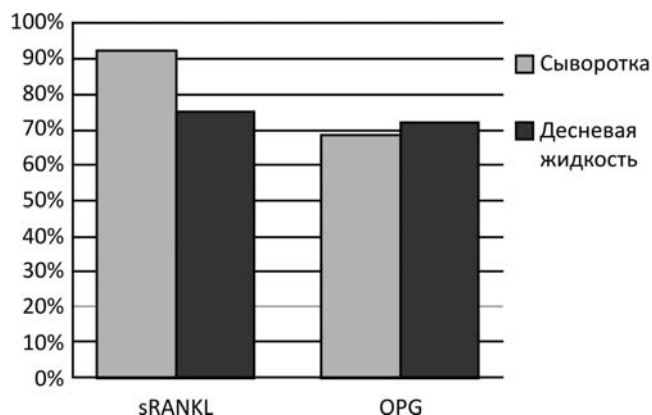


Рис. 9. Распределение количества пациентов с повышенным содержанием цитокинов остеокластогенеза в десневой жидкости пародонтальных карманов и сыворотке крови пациентов с хроническим пародонтитом (n = 147).

Список литературы

1. Pihlstrom B.L., Tabak L. The National Institute of Dental and Craniofacial Research: research for the practicing dentist. *Journal of the American Dental Association*. 2005; 136(6): 728–37.
2. Listgarten M.A. Pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 1986; 13(5): 418–30.
3. Tonetti M.S., Van Dyke T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013; 40, Suppl. 14: S.24–S9.
4. Nibali L., Tatarakis N., Needleman I. et al. Clinical review: association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(3): 913–20.
5. Lalla E., Papapanou P.N. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011; 7(12): 738–48.
6. Lundberg K., Wegner N., Yucel-Lindberg T., Venables P.J. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010; 6(12): 727–30.
7. Kornman K.S., Page R.C., Tonetti M.S. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*. 1997; 1997(14): 33–53.
8. Page R.C. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*. 1991; 26(3): 230–42.
9. Graves D.T. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 28(3): 482–90.
10. Ge X., Rodriguez R., Trinh M., Gunsolley J., Xu P. Oral microbiome of deep and shallow dental pockets in chronic periodontitis. *PLoS ONE*. 2013; 8(6): e65520
11. Kinane D.F., Lappin D.F. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2001; 59(3): 154–60.
12. Page R.C., Schroeder H.E. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease: a summary of current work. *Laboratory Investigation*. 1976; 34(3): 235–49.
13. Gemmell E., Yamazaki K., Seymour G.J. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 2002; 13(1): 17–34.
14. Wang J., Qi J., Zhao H. et al. Metagenomic sequencing reveals microbiota and its functional potential associated with periodontal disease. *Scientific Reports*. 2013; 31843
15. Williams R.C., Jeffcoat M.K., Kaplan M.L. Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *Science*. 1985; 227(4687): 640–2.
16. Graves D.T., Delima A.J., Assuma R., Amar S., Oates T., Cochran D. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. *Journal of Periodontology*. 1998; 69(12): 1419–25.
17. Assuma R., Oates T., Cochran D., Amar S., Graves D.T. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Immunology*. 1998; 160(1): 403–9.
18. Delima A.J., 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. *Journal of Clinical Periodontology*. 2001; 28(3): 233–40.
19. Mahanonda R., Pichyangkul S. Toll-like receptors and their role in periodontal health and disease. *Periodontology 2000*. 2007; 43(1): 41–55.

Поступила 05.05.14
Received 05.05.14

Сведения об авторах:

Гуревич Константин Георгиевич (Gurevich K.G.) — д.м.н., профессор, зав. кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития» МГМСУ, e-mail: kgurevich@mail.ru