

ОСОБЕННОСТИ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Маркелова Е.В.¹, Голицына А.А.¹, Югай Ю.В.², Первов Ю.Ю.¹,
Ковальчук В.К.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

² ООО «МЦ Ультрадент», г. Владивосток, Россия

Резюме. Хронический генерализованный пародонтит занимает одно из ведущих мест в структуре стоматологических заболеваний. Воспалительные заболевания пародонта являются одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета. Важную роль в прогрессировании пародонтита у больных сахарным диабетом II типа играют нарушения иммунной системы, которые влияют на опорно-удерживающий комплекс зуба. Воспаление тканей пародонта, протекающее на фоне нарушений углеводного обмена, характеризуется более тяжелым течением, что ухудшает состояние и качество жизни пациентов с сахарным диабетом II типа, приводя к потере зубов. В связи с этим большой интерес представляют иммунологические аспекты формирования пародонтальной патологии в условиях нарушений углеводного обмена.

Цель исследования – сравнительная характеристика локальных уровней TNF α , TNF β , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-17A у пациентов с пародонтитом при нарушении углеводного обмена (сахарный диабет II типа) и без него, а также у пациентов с сахарным диабетом II типа без признаков пародонтита.

Проведено обследование 127 больных, в возрасте от 30 до 59 лет. Пациенты были распределены на 3 группы следующим образом: I группа – пациенты, страдающие пародонтитом различной степени тяжести, без выявленной сопутствующей патологии, 47 человек; II группа – пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа и пародонтитом различной степени тяжести, 49 человек; III группа – пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа без признаков пародонтита, 30 человек. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы (30 человек), сопоставимые по возрасту и полу. В качестве материала исследования использовались слюна пациентов. Уровни TNF α , TNF β , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-17A определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических реактивов R&D Diagnostics Inc. (США).

Установлено достоверное увеличение уровней IL-1 β , TNF α , IFN γ и IL-17A у пациентов всех групп в сравнении с контролем. При этом концентрация IFN γ , IL-1 β , IL-17A повышалась с увеличением

Адрес для переписки:

Голицына Анна Александровна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
690062, Россия, г. Владивосток, ул. Ильичева, 4, кв. 52.
Тел.: 8 (924) 255-59-99.
E-mail: camerelle@yandex.ru

Address for correspondence:

Anna A. Golitsyna
Pacific State Medical University
690062, Russian Federation, Vladivostok,
Ilyichev str., 4, apt 52.
Phone: +7 (924) 255-59-99.
E-mail: camerelle@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.В. Маркелова, А.А. Голицына, Ю.В. Югай,
Ю.Ю. Первов, В.К. Ковальчук «Особенности
мукозального иммунитета в развитии заболеваний
пародонта у пациентов с сахарным диабетом II типа»
// Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26,
№ 1. С. 17-26.
doi: 10.46235/1028-7221-1165-FOM

© Маркелова Е.В. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Markelova, A.A. Golitsyna, Yu.V. Yugay, Yu.Yu. Pervov,
V.K. Kovalchuk "Features of mucosal immunity in the
development of periodontal diseases in patients with type II
diabetes mellitus", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 17-26.
doi: 10.46235/1028-7221-1165-FOM

© Markelova E.V. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-1165-FOM

степени тяжести пародонтита у пациентов обеих групп. Выявлено снижение TNF β в слюне пациентов практически всех групп, вне зависимости от степени тяжести пародонтита. Зафиксировано статистически значимое повышение уровней IL-12 (субъединицы p40) в слюне, обследованных II и III групп по сравнению с контрольными значениями и группой без сахарного диабета.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, цитокины, пародонтит, сахарный диабет

FEATURES OF MUCOSAL IMMUNITY IN THE DEVELOPMENT OF PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES MELLITUS

Markelova E.V.^a, Golitsyna A.A.^a, Yugay Yu.V.^b, Pervov Yu.Yu.^a, Kovalchuk V.K.^a

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^b MC Ultradent LLC, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Chronic generalized periodontitis takes one of the leading places in the structure of dental diseases. Inflammatory periodontal disease is one of the most common complications of diabetes. An important role in the progression of periodontitis in type II diabetes mellitus (T2DM) belongs to disorders of the immune system that affect the supportive/retaining complex of the tooth. Inflammation of periodontal tissues which occurs in the patients with carbohydrate metabolism disorders is characterized by a more severe course, which worsens the condition and quality of life of patients with T2DM thus leading to tooth loss. In this regard, the immunological aspects of developing periodontal pathology under conditions of carbohydrate metabolism disorders are of great interest. Purpose of our study included comparative assessment of local TNF α , TNF β , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-17A levels in patients with periodontitis with and without carbohydrate metabolism disorders (type II diabetes mellitus), as well as in patients with type II diabetes mellitus without signs of periodontitis.

127 patients were examined, aged 30 to 59 years. The patients were divided into 3 groups, i.e., group I included patients suffering from periodontitis of varying severity without known comorbidities (47 persons); Group II consisted of patients with T2DM and periodontitis of varying severity (49 persons); Group III included patients with T2DM without symptoms of periodontitis (30 persons). The control group consisted of 30 practically healthy volunteers, matched to the patients for age and sex. Saliva specimens were used for laboratory studies. The levels of TNF α , TNF β , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-17A were determined by ELISA sandwich technique, with specific reagents purchased from R&D Diagnostics Inc (USA).

A significant increase in the IL-1 β , TNF α , IFN γ and IL-17A levels was found in patients of all groups compared with controls. At the same time, the increased concentrations of IFN γ , IL-1 β , IL-17A correlated with increase in periodontitis severity in the patients of both groups. Decreased TNF β levels in saliva samples were revealed in the patients from almost all groups, regardless of the periodontitis severity. Significantly increased levels of IL-12 (p40 subunit) were recorded in saliva of the persons from group II and III when compared with controls and the group without diabetes mellitus.

Keywords: mucosal immunity, cytokines, periodontitis, diabetes mellitus

Введение

Мукозальный иммунитет — это сложное взаимодействие между врожденными и адаптивными механизмами иммунной системы, зависящее от анатомического строения органов. При повреж-

дении слизистой оболочки, с проникновением в организм патогенных микроорганизмов и/или интенсивным синтезом и секрецией цитокинов, возникают системные иммунные реакции с вовлечением всего организма в воспалительный процесс [4].

Генерализованный пародонтит, приводящий к потере зубов, является одной из важных проблем современной стоматологии [2]. Большую роль в воспалительных заболеваниях пародонта играет сахарный диабет, усугубляющий течение пародонтита и характеризующийся более тяжелым и неблагоприятным течением [3]. Многочисленными исследованиями установлено двустороннее отягощение состояния пациентов. С одной стороны, нарушение метаболизма при сахарном диабете приводит к дисфункции эндотелия, субклинического воспаления, вызванного высоким уровнем провоспалительных цитокинов, макрофагов, фиброзом внеклеточного матрикса. Эти метаболические нарушения, имея системный характер, способствуют структурным и функциональным нарушениям в периферических тканях, в том числе и тканях пародонта [5]. С другой стороны, наличие пародонтита ведет к увеличению уровня гликемии, путем увеличения резистентности к инсулину. Такие изменения в полости рта вызывают осложнения в диабете, оказывая влияние на общее состояние больного [8].

В связи с этим актуальной остается проблема изучения патогенеза, в том числе роли изменений мукозального иммунитета, для поиска новых методов диагностики у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сопутствующим сахарным диабетом II типа.

Цель исследования – сравнительная характеристика локальных уровней TNF α , TNF β , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-17A у пациентов с пародонтитом при нарушении углеводного обмена (сахарный диабет II типа) и без него, а также у пациентов с сахарным диабетом II типа без признаков пародонтита.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 127 больных, в возрасте от 30 до 59 лет. Все пациенты были распределены по полу, из них преобладали женщины 82 чел. (65%), мужчины составляли 45 чел. (35%). Средний возраст женщин составил – 48,53 \pm 1,1 лет, мужчин – 51,29 \pm 1,3 лет. Пациенты были распределены на 3 группы следующим образом:

I группа – пациенты, страдающие пародонтитом различной степени тяжести, без выявленной сопутствующей патологии, 47 человек (29 жен-

щин (62%) и 18 мужчин (38%) молодого и среднего возраста).

II группа – пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа и пародонтитом различной степени тяжести, 49 человек (37 женщин (75%) и 12 мужчин (25%) молодого и среднего возраста);

III группа – пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа без признаков пародонтита, 30 человек (14 женщин (47%) и 16 мужчин (53%) молодого и среднего возраста).

Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы (30 человек), сопоставимые по возрасту и полу.

В качестве материала исследования использовались слюна пациентов. Уровни TNF α , TNF β , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-17A определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических реактивов R&D Diagnostics Inc. (США). Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Расчеты количества TNF α , TNF β , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-17A проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество исследуемых цитокинов выражали в пг/мл. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы SPSS v22 с применением непараметрических методов.

Результаты

В приведенной таблице 1 представлены уровни исследованных показателей (TNF α , TNF β , IFN γ , IL-1 β , IL-12, IL-17A) в слюне пациентов, распределенных по группам.

При анализе исследуемых цитокинов в слюне установлено достоверное увеличение уровней IL-1 β , TNF α , IFN γ и IL-17A у пациентов всех групп в сравнении с контролем (табл. 1). А также зафиксировано статистически значимое повышение уровней IL-12 (субъединицы p40) в слюне, обследованных II и III групп по сравнению с референсными значениями и группой без сахарного диабета, что привело к снижению коэффициента IL-12p70/IL-12p40 в 2 раза, тогда как у обследованных с пародонтитом без сопутствующих нарушений углеводного обмена содержание субтипов IL-12 и их соотношение не отличалось от референсных значений. Не выявлено суще-

ственного влияния степени тяжести пародонтита на показатели IL-12, при этом соотношение его субтипов было более низким ($p < 0,05$) у пациентов с сахарным диабетом (табл. 2).

Нами задокументировано снижение содержания TNF β в слюне у пациентов с сахарным диабетом как в группе с пародонтитом, так и без него (табл. 1).

При анализе показателей исследованных цитокинов в слюне пациентов, в зависимости от

степени тяжести пародонтита, выявлен ряд закономерностей: концентрация IFN γ , IL-1 β , IL-17A повышалась с увеличением степени тяжести пародонтита у пациентов обеих групп. Определена корреляция IL-1 β ($r = 0,86$; $p < 0,001$) и TNF α ($r = 0,72$; $p < 0,01$) в группе пациентов с пародонтитом и сопутствующим сахарным диабетом II типа (табл. 2). При этом уровень этих цитокинов в слюне пациентов с сахарным диабетом без пародонтита хотя и был выше, чем в контрольной

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ИССЛЕДОВАННЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ ПАЦИЕНТОВ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. LEVELS OF STUDYED CYTOKINES IN SALIVATION OF PATIENTS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели, пг/мл Indicators, pg/mL		Группа контроля Control group (n = 30)	1-я группа Больные с пародонтитом 1 st group Patients with periodontitis n = 47 (1)	2-я группа Больные с пародонтитом и сахарным диабетом 2-го типа 2 nd group Patients with periodontitis and diabetes 2 nd type n = 49 (2)	3-я группа Больные сахарным диабетом без признаков пародонтита 3 rd group Patients with diabetes mellitus without signs of periodontitis n = 30 (3)
TNF α		4,62 (2,16-5,59)	16,05*** (8,51-26,10)	66,75*** (29,36-90,76) $p_1-p_2 < 0,001$	16,67*** (14,24-17,95) $p_2-p_3 < 0,001$
TNF β		9,59 (8,28-10,05)	7,07* (5,10-8,37)	5,69** (4,21-7,96)	6,0* (3,12-8,00)
IFN γ		12,21 (11,11-13,67)	197,85*** (174,65-291,06) $p_1-p_3 < 0,001$	198,22*** (185,16-286,54)	65,245*** (59,24-70,82) $p_2-p_3 < 0,001$
IL-1 β		76,44 (75,26-77,45)	86,88* (65,10-116,12)	252,75*** (209,28-268,75) $p_1-p_2 < 0,001$	110,62** (67,30-124,86) $p_2-p_3 < 0,001$
IL-12	p 40	47,32 (40,30-50,51)	37,20 (22,82-54,51) $p_1-p_3 < 0,001$	78,80*** (68,74-91,02) $p_1-p_2 < 0,001$	65,65** (50,13-88,71) $p_2-p_3 < 0,05$
	p 70	12,59 (10,70-20,11)	10,45 (12,31-20,72)	12,51 (8,74-17,55)	9,43 (1,12-29,75)
IL-12 p70/p40		0,26 (0,20-0,40)	0,22 (0,15-0,32)	0,15* (0,10-0,23)	0,14* (0,09-0,19)
IL-17A		10,85 (10,040-1,771)	96,87*** (87,54-111,71) $p_1-p_3 < 0,05$	74,29*** (65,17-86,84) $p_1-p_2 < 0,001$	68,96*** (63,88-73,87)

Примечание. Статистическая достоверность различий с контрольной группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; p_1-p_3 – статистическая достоверность различий между группами пациентов.

Note. Statistical significance of differences with the control group: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; p_1-p_3 , statistical significance of differences between groups of patients.

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ У ПАЦИЕНТОВ, РАСПРЕДЕЛЕННЫХ НА ПОДГРУППЫ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПАРОДОНТИТА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. LEVELS OF SALIVA CYTOKINES IN PERIODONTAL PATIENTS, DISTRIBUTED INTO SUBGROUPS, DEPENDING ON THE SEVERITY OF PERIODONTITIS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели, пг/мл Indicators, pg/mL	Группа контроля Control group (n = 30)	1-я группа Больные с пародонитом 1 st group Patients with periodontitis n = 47				2-я группа Больные с пародонитом и сахарным диабетом 2 nd group Patients with periodontitis and diabetes n = 49			3-я группа Больные сахарным диабетом без признаков пародонита 3 rd group Patients with diabetes mellitus without signs of periodontitis n = 30
		Легк. ст. 1 Mild severity 1 n = 14	Сред. ст. 2 Moderate severity 2 n = 21	Тяж. ст. 3 Severe severity 3 n = 12	Легк. ст. 4 Mild severity 4 n = 13	Сред. ст. 5 Moderate severity 5 n = 21	Тяж. ст. 6 Severe severity 6 n = 15		
TNFα	4,62 (2,16-5,59)	12,28*** (8,51-16,05)	8,15*** (7,95-42,87)	24,25*** (20,68-49,38) p ₁ -p ₃ < 0,01 p ₂ -p ₃ < 0,05	29,36*** (21,46-45,16) p ₁ -p ₄ < 0,01	54,02*** (29,32-76,45) p ₁ -p ₅ < 0,001 p ₂ -p ₅ < 0,001 p ₃ -p ₅ < 0,01 p ₄ -p ₅ < 0,01	97,17*** (88,935-119,860) p ₁ -p ₆ < 0,001 p ₂ -p ₆ < 0,001 p ₃ -p ₆ < 0,01 p ₄ -p ₆ < 0,01 p ₅ -p ₆ < 0,001	16,67*** (14,24-17,95) p ₁ -p ₇ < 0,05 p ₃ -p ₇ < 0,01 p ₄ -p ₇ < 0,001 p ₅ -p ₇ < 0,001 p ₆ -p ₇ < 0,001	
TNFβ	9,59 (8,28-10,05)	6,56 (3,00-9,97)	7,07* (5,79-8,37)	6,31* (4,85-8,93)	4,21** (2,02-6,22) p ₂ -p ₄ < 0,05 p ₃ -p ₄ < 0,05	5,68* (4,98-8,10)	6,10* (5,76-7,80)	6,0* (3,12-8,00) p ₄ -p ₇ < 0,05	
IFNγ	12,21 (11,11-13,67)	166,12*** (116,65-188,45) p ₁ -p ₂ < 0,001	242,74*** (184,67-312,22) p ₂ -p ₃ < 0,05	287,985*** (285,38-294,05) p ₁ -p ₃ < 0,001	182,58*** (164,61-187,25) p ₂ -p ₄ < 0,001 p ₃ -p ₄ < 0,01	218,96*** (192,96-286,54) p ₁ -p ₅ < 0,001	286,12*** (256,055-296,525) p ₁ -p ₆ < 0,001 p ₂ -p ₆ < 0,05 p ₄ -p ₆ < 0,001	65,245*** (59,24-70,82) p ₁ -p ₇ < 0,001 p ₂ -p ₇ < 0,001 p ₃ -p ₇ < 0,01 p ₄ -p ₇ < 0,01 p ₅ -p ₇ < 0,001 p ₆ -p ₇ < 0,001	
IL-1β	76,44 (75,26-77,45)	63,12 (58,19-68,48) p ₁ -p ₂ < 0,001	93,90** (76,88-105,25) p ₂ -p ₃ < 0,001	139,275*** (116,12-151,89) p ₁ -p ₃ < 0,001	206,75*** (196,14-209,28) p ₁ -p ₄ < 0,001 p ₂ -p ₄ < 0,001 p ₃ -p ₄ < 0,01	254,75*** (224,06-268,11) p ₁ -p ₅ < 0,001 p ₂ -p ₅ < 0,001 p ₃ -p ₅ < 0,001 p ₄ -p ₅ < 0,01	270,12*** (260,565-280,160) p ₁ -p ₆ < 0,001 p ₂ -p ₆ < 0,001 p ₃ -p ₆ < 0,001 p ₄ -p ₆ < 0,01 p ₅ -p ₆ < 0,05	110,62 (67,30-124,86) p ₁ -p ₇ < 0,001 p ₃ -p ₇ < 0,05 p ₄ -p ₇ < 0,001 p ₅ -p ₇ < 0,001 p ₆ -p ₇ < 0,001	

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Показатели, пг/мл Indicators, pg/mL	Группа контроля Control group (n = 30)	1-я группа Больные с пародонтитом 1 st group Patients with periodontitis n = 47			2-я группа Больные с пародонтитом и сахарным диабетом 2-го типа 2 nd group Patients with periodontitis and diabetes 2 nd type n = 49			3-я группа Больные сахарным диабетом без признаков пародонтита 3 rd group Patients with diabetes mellitus without signs of periodontitis n = 30	
		Легк. ст. 1 Mild severity 1 n = 14	Сред. ст. 2 Moderate severity 2 n = 21	Тяж. ст. 3 Severe severity 3 n = 12	Легк. ст. 4 Mild severity 4 n = 13	Сред. ст. 5 Moderate severity 5 n = 21	Тяж. ст. 6 Severe severity 6 n = 15		
IL-12	p 40	47,32 (40,30-50,51)	44,35 (31,90-57,41)	34,53 (18,51-50,32)	27,95 (10,52-54,51)	72,51* (67,62-89,60) p ₁ -p ₄ < 0,05 p ₂ -p ₄ < 0,05 p ₃ -p ₄ < 0,05	80,81*** (68,71-90,82) p ₁ -p ₅ < 0,05 p ₂ -p ₅ < 0,01 p ₃ -p ₅ < 0,01	87,91*** (77,82-97,25) p ₁ -p ₆ < 0,01 p ₂ -p ₆ < 0,01 p ₃ -p ₆ < 0,01	65,65** (50,13-88,71) p ₁ -p ₇ < 0,01 p ₂ -p ₇ < 0,001 p ₃ -p ₇ < 0,01 p ₆ -p ₇ < 0,05
	p 70	12,59 (10,70-20,11)	12,32 (10,21-15,40)	10,22 (2,62-17,52)	17,45 (11,61-10,32)	8,72* (7,21-11,70)	12,63 (8,44-18,52)	12,22 (7,71-27,42)	9,3 (1,12-29,75)
IL-17A	IL-12 p70p40	0,26 (0,20-0,40)	0,24 (0,20-0,46)	0,29 (0,18-0,50)	0,26 (0,12-0,19)	0,125* (0,06-0,20)	0,15* (0,07-0,19)	0,12* (0,08-0,20)	0,14* (0,09-0,19)
	IL-17A	10,85 (10,04-11,71)	89,88*** (85,37-95,79) p ₁ -p ₂ < 0,05	99,82*** (91,97-109,96) p ₂ -p ₃ < 0,01	125,24*** (118,91-138,71) p ₁ -p ₃ < 0,01	64,69*** (59,96-67,09) p ₁ -p ₄ < 0,05 p ₂ -p ₄ < 0,01 p ₃ -p ₄ < 0,01	70,35*** (66,04-79,69) p ₁ -p ₅ < 0,05 p ₂ -p ₅ < 0,05 p ₃ -p ₅ < 0,01	89,03*** (79,64-95,16) p ₁ -p ₆ < 0,05 p ₃ -p ₆ < 0,01 p ₄ -p ₆ < 0,05 p ₅ -p ₆ < 0,05	68,96*** (63,88-73,87) p ₁ -p ₇ < 0,05 p ₂ -p ₇ < 0,001 p ₃ -p ₇ < 0,001 p ₆ -p ₇ < 0,001

Примечание. Статистическая достоверность различий с контрольной группой: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; p₁-p₇ – статистическая достоверность различий между группами пациентов.

Note. Statistical significance of differences with the control group: *, p < 0,05; **, p < 0,01; ***, p < 0,001; p₁-p₇, statistical significance of differences between groups of patients.

группе, но их содержание в 1,5-4 раза было меньше, чем у пациентов II группы.

Установлено снижение TNF β в слюне пациентов практически всех групп, вне зависимости от степени тяжести пародонтита. Только при легкой степени тяжести у пациентов без нарушений углеводного обмена его уровень не отличался от референсных значений (табл. 2).

Обсуждение

Согласно современной концепции, цитокины играют большую роль в регуляции иммунного ответа, в том числе при развитии хронического генерализованного пародонтита. Повреждение тканей пародонта и альвеолярной кости возникает вследствие дисбаланса между про- и противовоспалительным пулом [6]. Провоспалительные цитокины вызывают подавление нормального процесса регенерации фибробластами соединительной ткани, нарушают тканевую репарацию [4].

Важную роль в этом процессе играет фактор некроза опухолей (TNF), который проявляет свои функции даже при незначительном повышении концентрации [7]. В аналогичных исследованиях было установлено, что наибольшее разрушающее действие на ткани пародонта оказывают IL-1 β и TNF α [12]. В литературе имеются и другие данные о локальном повышении провоспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β при генерализованном пародонтите [9]. Нами подтверждены результаты этих исследований и определена особая роль при TNF α усугублении тяжести пародонтита у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Не достаточно изучена роль провоспалительного цитокина IFN γ в воспалительных заболеваниях пародонта. Имеется ряд противоречивых данных. Так, T.G. Wilson и соавт. (2006) в своих исследованиях установили, что экспрессия IFN γ значительно выше у лиц с пародонтитом, чем у клинически здоровых людей [22]. Однако, согласно данным Г.М. Барер и соавт. (2005), в сыворотке крови десен наблюдается резкое снижение показателей IFN γ [1]. Д.В. Шмидт и соавт. (2008) также отметили снижение уровня IFN γ в 2,5 раза по сравнению с группой сравнения, объясняя это действием гингипина (продукт *P. gingivalis*), который разрушает IL-12, являющегося индуктором синтеза IFN γ . Обосновывая это тем, что патогенные микроорганизмы вызывают ослабление

функции фагоцитов [9], тогда как IFN γ усиливает эффективность фагоцитоза, вызывает стимуляцию макрофагов и прайминг полиморфноядерных лейкоцитов [20, 21]. Необходимо отметить, что Н. Kobayaashi и соавт. (2011) не установили связи между продукцией IFN γ и состоянием тканей пародонта, которое они оценивали по глубине пародонтальных карманов и степени резорбции костной ткани [14]. В нашем исследовании задокументирована локальная гиперпродукция IFN γ . Его уровень в слюне пациентов с пародонтитом обеих групп был выше в 10 раз по сравнению с референсными значениями и в 3 раза по сравнению с пациентами III группы (с сахарным диабетом II типа без пародонтита). Установлена прямая корреляция содержания IFN γ со степенью тяжести пародонтита. Это свидетельствует о повреждающем действии IFN γ при его гиперпродукции.

Несмотря на то, что IL-12 усиливает противоинфекционную защиту и является ключевым фактором в потенцировании клеточно-опосредованного иммунного ответа, о его роли в патогенезе генерализованного пародонтита имеются лишь одиночные публикации [17]. Так, Sanchez-Hernandez P.E. (2011) говорил об увеличении уровня IL-12 в десневой жидкости, не детализируя, о каком субтипе идет речь [19]. Нами установлено относительное увеличение IL-12p40, продукция которого усиливается, по нашему мнению, компенсаторно для поляризации иммунного ответа по T2 типу, однако этот механизм не срабатывает, о чем свидетельствует гиперпродукция IFN γ . Возможно, этот факт связан с дисбалансом в системе интерферонов на уровне слизистых ротовой полости, что требует дополнительных исследований.

Важная роль в регуляции иммунной, эндокринной, кровяной и нервной систем отводится IL-17, который продуцируется нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, CD4⁺T-клетками [10]. Основной функцией IL-17 является стимуляция макрофагов и нейтрофилов в месте воспаления, увеличение активности TNF α , IL-1 β и IFN γ [11, 18], а также экспрессии выработки простагландина E2 [13]. Доказано, что IL-17 обладает синергизмом с TNF α [15]. Также установлено, что он усиливает дифференцировку остеобластов в зрелые остеокласты [16]. Однако роль IL-17 в патогенезе пародонтита на фоне сахарного диабета остается мало изученной. Нами установлена

локальная гиперпродукция IL-17A у пациентов с пародонтитом как по сравнению с референсными значениями, так и с пациентами с сахарным диабетом. Выявлена прямая корреляция уровня IL-17A в слюне с увеличением степени тяжести пародонтита у пациентов обеих основных групп. Определена прямая сильная корреляция IL-17A с TNF α и с IFN γ . Эти факты свидетельствуют в пользу синергического действия этих провоспалительных цитокинов.

Заключение

Таким образом, дисбаланс в системе цитокинов с усилением локальной продукции IL-1 β , TNF α , IL-17A и IFN γ вносит существенный вклад в патогенез генерализованного пародонтита, особенно у пациентов с нарушением углеводного обмена. Следует отметить, что особую роль при усилении степени тяжести пародонтита у пациентов с сахарным диабетом II типа играет IL-1 β .

Список литературы / References

1. Богомолов М.В. Пародонтит как неспецифическое осложнение сахарного диабета. Подходы к профилактике // Российский медицинский журнал, 2011. № 13. С. 828-831. [Bogomolov M.V. Periodontitis as a nonspecific complication of diabetes mellitus. Prevention approaches. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*, 2011, no. 13, pp. 828-831. (In Russ.)]
2. Голицына А.А., Югай Ю.В., Первов Ю.Ю., Климкина Т.Н., Ковальчук В.К. Состояние мукозального иммунитета у пациентов с пародонтитом // Тихоокеанский медицинский журнал, 2017. № 4. С. 60-62. [Golitsyna A.A., Yugai Yu.V., Pervov Yu.Y., Klimkina T.N., Kovalchuk V.K. The state of mucosal immunity in patients with periodontitis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2017, no. 4, pp. 60-62. (In Russ.)]
3. Даурова Ф.Ю., Льянова Д.К., Дроздова Г.А., Тарасова Т.В. Влияние противовоспалительной терапии на цитокиновый профиль больных пародонтитом на фоне сахарного диабета // Российский стоматологический журнал, 2013. № 2. С. 12-13. [Daurova F.Yu., Lyanova D.K., Drozdova G.A., Tarasova T.V. The effect of anti-inflammatory therapy on the cytokine profile of patients with periodontitis on the background of diabetes mellitus. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal*, 2013, no. 2, pp. 12-13. (In Russ.)]
4. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020. 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlay D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. Clinical immunology]. Krasnoyarsk: Polikor, 2020. 386 p.
5. Крючков Д.Ю., Романенко И.Г., Джерелей А.А., Горобец С.М. Эффективность метформина в снижении выраженности дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с генерализованным пародонтитом в сочетании с преддиабетом // Крымский терапевтический журнал, 2020. № 4. С. 62-67. [Kryuchkov D.Yu., Romanenko I.G., Jerelei A.A., Gorobets S.M. The effectiveness of metformin in reducing the severity of the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with generalized periodontitis in combination with prediabetes. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Therapeutic Journal*, 2020, no. 4, pp. 62-67. (In Russ.)]
6. Крючков Д.Ю., Романенко И.Г., Джерелей А.А., Горобец С.М. Оценка показателей системного воспаления у больных генерализованным пародонтитом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета // Крымский терапевтический журнал, 2021. № 4. С. 49-54. [Kryuchkov D.Yu., Romanenko I.G., Jerelei A.A., Gorobets S.M. Evaluation of indicators of systemic inflammation in patients with generalized periodontitis who have a high risk of developing diabetes mellitus. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Therapeutic Journal*, 2021, no. 4, pp. 49-54. (In Russ.)]
7. Кулаков А.А., Зорина О.А., Борискина Щ.А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология, 2010. № 6. С. 72-77. [Kulakov A.A., Zorina O.A., Boriskina S.A. The role of protective factors of the body in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Stomatologiya = Dentistry*, 2010, no. 6, pp. 72-77. (In Russ.)]
8. Прозорова Н.В., Мамыкин К.Е. Оценка влияния гигиены полости рта на состояние тканей пародонта у больных сахарным диабетом // Вестник Новгородского государственного университета, 2015. № 2. С. 86-88. [Prokhorova N.V., Mamukin K.E. Evaluation of the effect of oral hygiene on the condition of periodontal tissues in patients with diabetes mellitus. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Novgorod State University*, 2015, no. 2, pp. 86-88. (In Russ.)]
9. Шмидт Д.В., Шмагель К.В., Мозговая Л.А., Беляева О.В. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом // Стоматология, 2008. № 4. С. 33-38. [Schmidt D.V., Shmagel K.V., Mozgovaya L.A., Belyaeva O.V. The state of local immunity in patients with chronic generalized periodontitis. *Stomatologiya = Dentistry*, 2008, no. 4, pp. 33-38. (In Russ.)]

10. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
11. Beklen A., Ainola M., Hukkanen M., Gürkan C., Sorsa T., Konttinen Y.T. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J. Dent. Res.*, 2007, Vol. 86, no. 4, pp. 347-351.
12. de Freitas M.N., Imbronito A.V., Neves A.C., Nunes F.D. Analysis of IL-1 and TNF- α gene polymorphism in Brazilian patients with generalized aggressive periodontitis. *Eur. Cytokine Netw.*, 2010, Vol. 18, pp. 142-147.
13. Eklund C.M. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv. Clin. Chem.*, 2009, Vol. 48, pp. 111-136.
14. Kobayaashi H., Nagasawa T., Aramaki M. Individual diversities in interferon gamma production by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with periodontopathic bacteria. *J. Periodontol. Res.*, 2011, Vol. 35, no. 6, pp. 319-328.
15. Lester S.R., Bain J.L., Johnson R.B., Serio F.G. Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss. *J. Periodontol.*, 2007, Vol. 78, no. 8, pp. 1545-1550.
16. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2015, Vol. 11, no. 7, pp. 415-429.
17. Reichert S., Machulla H.K.G., Klapproth J. Interferon-gamma and interleukin-12 gene polymorphisms and their relation to aggressive and chronic periodontitis and key periodontal pathogens. *J. Periodontol.*, 2010, Vol. 79, no. 8, pp. 1434-1443.
18. Ruddy M.J., Shen F., Smith J.B., Sharma A., Gaffen S.L. Interleukin-17 regulates expression of the CXC chemokine LIX/CXCL5 in osteoblasts: implications for inflammation and neutrophil recruitment. *J. Leukoc. Biol.*, 2004, Vol. 76, no. 1, pp. 135-144.
19. Sánchez-Hernandez P.E., Zamora-Perez A.L., Fuentes-Lerma M., Robles-Gomez C., Mariaud-Schmidt R.P., Guerrero-Velazquez C. IL-12 and IL-18 levels in serum and gingival tissue in aggressive and chronic periodontitis. *Oral Dis.*, 2011, Vol. 17, pp. 522-529.
20. Seymour G.J., Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *J. Acta Odontol. Scand.*, 2001, Vol. 59, no. 3, pp. 167-173.
21. Swain S.D., Rohn T.T., Quinn M.T. Neutrophil priming in host defense: Role of oxidants as priming agents. *Antioxid. Redox Signal.*, 2002, Vol. 4, no. 1, pp. 69-83.
22. Wilson T.G., Kornman K. Fundamentals of periodontics. Tokyo: Quintessence Publishing Co, 2006. 564 p.

Авторы:

Маркелова Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Голицына А.А. — ассистент Института стоматологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Authors:

Markelova E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Golitsyna A.A., Assistant Professor, Institute of Dentistry, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Югай Ю.В. — врач — стоматолог-хирург ООО «МЦ
Ультрадент», г. Владивосток, Россия

Yugay Yu.V., Dental Surgeon, MC Ultradent LLC, Vladivostok,
Russian Federation

Первов Ю.Ю. — д.м.н., доцент, директор Института
стоматологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток,
Россия

Pervov Yu. Yu., PhD, MD (Medicine), Associate Professor,
Director, Institute of Dentistry, Pacific State Medical
University, Vladivostok, Russian Federation

Ковальчук В.К. — д.м.н., профессор кафедры гигиены
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Kovalchuk V.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Department
of Hygiene, Pacific State Medical University, Vladivostok,
Russian Federation

Поступила 05.07.2022
Принята к печати 08.11.2022

Received 05.07.2022
Accepted 08.11.2022