

ВИВЧЕННЯ РОЛІ ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ВИНИКНЕННІ ПРОТЕЗНИХ СТОМАТИТІВ

ДВНЗУ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Серед додаткових методів діагностики протезних стоматитів (ПС) важливе місце поряд із показниками рівня колонізації ротової порожнини мікрофлорою [1,2], місцевого імунітету (колонізаційна резистентність, фагоцитарна активність лейкоцитів слизової оболонки ротової порожнини) [3] займають показники стану системного імунітету (функціональний стан Т- і В-лімфоцитів крові) [4].

Запальні процеси, які виникають у ротовій порожнині внаслідок користування знімними конструкціями зубних протезів (ЗКЗП), проявляються загальними змінами в організмі та супроводжуються певними імунологічними зрушеннями [5]. Установлено зміни вмісту імуноглобулінів (IgA, IgG, IgM) та ІЛ- β 1, ІЛ-6, TNF- α у сироватці крові до і після протезування ЗКЗП, які різко наростають при ПС [6].

Упродовж останнього десятиріччя зросла кількість повідомлень про участь цитокінів у патогенезі захворювань, що супроводжуються хронічним запальним процесом [7,8]. Так, установлено роль деяких прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) - ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-11, ІЛ-12, ІЛ-16, ФНП α , ІФН α у розвитку хронічного запалення та пов'язаного з ним процесу апоптозу, що призводить до формування інтерлейкін-залежного вторинного імунодефіциту [9].

Особливий інтерес дослідників останнім часом викликають ІЛ-17 та ІЛ-22, які продукуються особливою субпопуляцією Т-хелперів (так званих Th 17). ІЛ -17 представляє собою цілу родину споріднених білків (ІЛ-17-А, -В, -С, -D, -Е, -F), які мають прозапальні властивості. ІЛ-

17 індукує продукцію інших прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, G-CSF, GM-CSF, ІЛ- β 1, TGF- β 1, TNF- α) та простагландину E_2 різними типами клітин. Таким чином він сприяє акумуляції нейтрофілів у тканинах, бере участь у розвитку алергічних та аутоімунних реакцій (у т. ч. в патогенезі ревматоїдного артриту, бронхіальної астми, СЧВ, відторгнення трансплантату) [8].

Заслуговує на увагу дослідження і протизапальних цитокінів. ІЛ-22 належить до суперродини ІЛ-10, яка включає також ряд інших потужних медіаторів клітинної імунної відповіді (ІЛ-19, 20, 24, 26). Поряд із добре вивченим механізмом дії ІЛ-10, який є протизапальним цитокіном, що пригнічує місцеву протизапальну відповідь, останніми роками з'явилися повідомлення про ІЛ-22, що є функціонально важливим медіатором тканинного гомеостазу, регулятором проліферативних, антиапоптотичних, антимікробних процесів [10,11].

Трансформуючий фактор росту бета (TGF- β 1) є однією з найбільш важливих імунорегуляторних молекул, які втягнені в різні фізіологічні та патофізіологічні процеси, включаючи імунологічні, запальні та неопластичні [12]. TGF- β 1 є поліфункціональним цитокіном, що секретується Т-лімфоцитами та макрофагами і має велике значення для розвитку гуморальної відповіді, забезпечення процесів ангіогенезу та тканинної репарації [13].

Водночас ми не знайшли жодних повідомлень у літературі про вивчення та роль ІЛ-17, ІЛ-22, TGF- β 1 при стоматологічних захворюваннях, зокрема в ортопедичній стоматології при лікуванні хворих ЗКЗП. Вивчення їх вмісту в сироватці крові осіб до протезу-

вання дозволить на імунному рівні глибше розкрити патогенез розвитку ПС.

Мета дослідження – вивчення ролі імунологічних показників (рівнів ІЛ-17, ІЛ-22 та концентрації TGF- β 1) сироватки крові в патогенезі виникнення протезних стоматитів у осіб при протезуванні знімними конструкціями зубних протезів.

Матеріали і методи дослідження. Для реалізації поставленої мети нами використано раніше сформовані групи обстежуваних осіб на основі комплексного клініко-лабораторного обстеження 126 пацієнтів однакового віку (45-50 років). Контрольну групу склали особи з інтактними зубними рядами (45 осіб) та групи обстежених (81 особа) з частковими дефектами зубних рядів до протезування ЗКЗП. На основі проведених анамнестичних (ураховувалась схильність до алергічних захворювань, наявність у родовах та при огляді ознак захворювань тканин пародонта), клінічних, клініко-лабораторних (загальний аналіз крові), генетичних, цитологічних (кількість лейкоцитів, епітеліоцитів, імунних клітин) та мікробіологічних (рівня антиколонізаційної резистентності, наявності дисбактеріозу слизової оболонки ротової порожнини) методів досліджень було сформовано групи не схильних (НСХ), що складало 26 осіб, та схильних (СХ) (55 осіб) до виникнення ПС.

Збір крові об'ємом 5 мл. із вени в пацієнтів проводився натще під час обстеження. Кров центрифугували 15 хв. при 3000 об/хв. Відділену плазму крові розподіляли по 2 мл. у пластикові пробірки і зберігали в морозильній камері при -270 °С.

Таблиця 1

Концентрація цитокінів у сироватці крові пацієнтів із різною схильністю до розвитку протезних стоматитів

Інтерлейкіни	Групи обстежених осіб		
	контрольна n=45	не схильні n=26	схильні n=55
ІЛ-17 (пг/мл)	4,16±0,07	4,09±0,07 * p=0,571	4,23±0,12 * p=0,762 *p=0,406
ІЛ-22 (пг/мл)	7,61±0,099	7,63±0,11 * p=0,909	8,24±0,07 * p=0,0005 *p=0,0006
TGF-β1 (пг/мл)	8,711±0,23	8,646±0,12 * p=0,969	8,417±0,23 * p=0,344 *p=0,545

Примітка: * - в порівнянні з показником групи контролю;
• - в порівнянні з пацієнтами НСХ до розвитку ПС.

Визначення рівня інтерлейкінів (ІЛ-17, ІЛ-22 та TGF-β1) у сироватці крові обстежених осіб здійснювалося сандвіч-методом імуноферментного аналізу ELISA з використанням наборів реагентів «BIOSOURCE EUROPE S. A.» (Бельгія) -ІЛ-17, -TGF-β1 та «R&D System» (США) -ІЛ-22. Розрахунок кількості цитокінів (у пг/мл) у досліджуваних пробах за побудованими калібрувальними кривими.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали за допомогою персонального комп'ютера та ліцензованих прикладних програм для роботи з електронними таблицями «Microsoft Excel» і пакета «STATISTIKA 7,0».

Результати дослідження, їх обговорення. Проведене комплексне обстеження дозволило порівняти цитокіновий профіль сироватки крові пацієнтів різних дослідних груп і контрольної групи. У цілому слід зазначити, що в осіб НСХ та СХ до розвитку ПС реєструються незначні зміни концентрацій ІЛ-17, ІЛ-22 та TGF-β1 у сироватці крові в порівнянні з контролем (табл. 1).

Так, середнє значення концентрації прозапального цитокіну ІЛ-17 у сироватці крові осіб СХ до розвитку ПС було недостовірно вищим (4,23±0,12 пг/мл) відносно як групи НСХ (4,09±0,07 пг/мл при p=0,406), так і групи контролю (4,16±0,07 пг/мл, p=0,762).

Вивчення рівня прозапального цитокіну (TGF-β1) сироватки крові осіб НСХ та СХ до розвитку ПС свідчить про те, що середня концентрація його в цих групах

була дещо нижчою відповідно (8,646±0,12 пг/мл при p=0,969 та 8,417±0,23 пг/мл, p=0,344) в порівнянні з особами контрольної групи (8,711±0,23 пг/мл).

Аналіз рівня ІЛ-17 та TGF-β1 пацієнтів різних груп указує на незначні їх коливання, що можуть відображати стан місцевого імунітету та мікробіоценозу ротової порожнини. Оскільки отримані результати щодо концентрацій ІЛ-17 та TGF-β1 статистично не відрізнялися між собою як за середніми значеннями, так і за рівнем їх дисперсії в групах, то, на нашу думку, прогностичного значення для раннього виявлення СХ до розвитку ПС вони не мають.

При аналізі концентрацій ІЛ-22 в сироватках крові обстежених пацієнтів виявлено інші закономірності. Установлено, що в осіб СХ до розвитку ПС концентрація ІЛ-22 була достовірно вищою (8,24±0,07 пг/мл), ніж у контрольній групі (7,61±0,099 пг/мл, p=0,0005) та в групі НСХ до розвитку ПС (7,63±0,11 пг/мл, p=0,909). Достовірної різниці між показниками концентрації ІЛ-22 групи НСХ (7,63±0,11 пг/мл) та групи контролю (7,61±0,099 пг/мл, p=0,909) не виявлено. Максимальне відхилення від норми концентрації ІЛ-22 у осіб СХ до розвитку ПС становило 8,56 пг/мл, а його зростання в сироватці крові спостерігалось в 70%±14,49 осіб.

Відомо, що за своєю фізіологічною активністю ІЛ-22 діє подібно до ІЛ-10, але на відміну від останнього не пригнічує продукцію прозапальних цитокінів. Очевидно рання продукція ІЛ-22 в групі СХ

до розвитку ПС забезпечує латентний перебіг запального процесу [11], і це вказує на ймовірність його причетності до патогенезу ПС. Звідси можна припустити, що підвищена концентрація ІЛ-22 може слугувати маркером адекватності протизапального захисту при виявленні схильності до виникнення ПС та бути додатковим критерієм лабораторної діагностики СХ до розвитку ПС.

Певний практичний інтерес представляє з'ясування можливих кореляційних зв'язків цитокінів у межах кожної групи обстежених осіб. Нами визначено сильний зворотний зв'язок між концентраціями ІЛ-17 та ІЛ-22 в групі контролю (r=-0,87, p=0,00016), групі осіб НСХ та СХ до розвитку ПС (r=-0,91, p=0,00016). Лише в осіб контрольної групи виявлено сильний прямий зв'язок між концентраціями ІЛ-22 та TGF-β1 (r=0,92, p=0,00067) і сильний зворотний зв'язок між концентраціями ІЛ-17 та TGF-β1 (r=-0,78, p=0,00016). Отримані кореляційні зв'язки між цитокінами є логічними, що підтверджує їхню природу та механізм дії кожного з них.

Можна припустити, що виявлені в ході даного дослідження зміни концентрації ІЛ-22 у осіб із частковою відсутністю зубів можуть бути наслідком дисбіотичних змін на поверхні СОРП [14], які передують розвитку патологічних станів у ротовій порожнині [5]. Таке порушення мікробіологічної рівноваги в ротовій порожнині може створювати умови для сенсibiliзації організму антигенами умовно патогенних мікроорганізмів [15], що є одним із етіологічних факторів виникнення ПС.

Отримані дані свідчать, що початкові імунологічні зрушення починають реєструватися в осіб уже при частковій втраті зубів.

Підвищення концентрацій рівня ІЛ-22 в сироватці крові відносно фізіологічної норми може слугувати додатковим прогностичним критерієм розвитку ПС, що дозволить завчасно визначити обсяг і напрямок профілактичних лікувальних заходів.

Висновки

1. У осіб СХ до розвитку ПС достовірних відхилень у концентраціях ІЛ-17, TGF- β 1 у сироватці крові не виявлено.

2. У 70% \pm 14,49 осіб із частковими дефектами зубних рядів до протезування ЗКЗП спостерігається зростання концентрації протизапального ІЛ-22 в сироватці крові, що може використовуватися в ролі додаткового прогностичного імунологічного маркера розвитку СХ до виникнення ПС.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується вивчити цитокиновий профіль хворих із різними видами ПС.

Література

1. Stohler C. Etiology and occurrence of denture stomatitis. A review of literature / C. Stohler // Schweiz. Monatschr. Zahnmed. - 1994. - Vol. 94, № 2. - P. 187-194.
2. Ковальов Е. В. Мікробіологічне обстеження хворих на хронічний кандидоз слизової оболонки порожнини рота / Е. В. Ковальов, І. Я. Марченко // Вісник стоматології. - 1997. - № 1. - С. 32-35.
3. Томилина Т. В. Состояние неспецифической резистентности при грибковых и вирусных заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Т. В. Томилина // Вісник стоматології. - 2000. - № 5. - С. 59-60.
4. Кулыгина В. П. Показатели иммунного статуса больных хроническим кандидозом СОПР / В. П. Кулыгина, Л. А. Дымнич // Современная стоматология. - 2004. - № 4. - С. 64-67.
5. Дяченко Ю. В. Оппортунистические инфекции в стоматологии / Ю. В. Дяченко // Вісник стоматології. - 1996. - № 5. - С. 343-346.
6. Бугерчук О. В. Клініко-експериментальне обґрунтування методу попередньої діагностики несприйняття до акрилових пластмас при повторному протезуванні знімними конструкціями зубних протезів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 22. «Стоматологія» / О. В. Бугерчук. - Івано-Франківськ, 2002. - 20 с.
7. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2003. - Т. 2, №3. - С. 20-34.
8. Kolls J. K. Interleukin-17 family members and inflammation / J. K. Kolls, A. Linden // Immunity. - 2004. - Vol. 21. - P. 467-476.
9. Калинина Е. П. Цитокиновый дисбаланс у больных хроническим обструктивным бронхитом / Е. П. Калинина, Е. В. Исаченко, Г. И. Цывкина // Клиническая медицина. - 2003. - №7. - С. 25-27.
10. Decreased serum IL-22 levels in patients with systemic lupus erythematosus / H. -F. Pan, X. -F. Zhao, H. Yuan [et al.] // Clinica Chimica Acta. - 2009. - Vol. 401. - P. 179-180.
11. Interleukin-22 (IL-22): a potential immunomodulatory molecule in the lung / [H. A. Whittington, L. Armstrong, K. M. Uppington, A. B. Millar] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. - 2004. - Vol. 31, № 2. - P. 220-226.
12. Role of Transforming Growth Factor β in human disease / C. Gerard, M. D. Blobe, P. Williams [et al.] // The New England J. of Medicine. - 2000. - Vol. 342. - P. 1350-1358.
13. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 528 с.
14. Зеленова Е. Г. Микрофлора полости рта: норма и патология: учебн. пособие / Зеленова Е. Г., Заславская М. И., Рассанов Е. В. - Нижний Новгород: НГМА, 2004. - 158 с.
15. Стрижаков В. А. Клинико-математическое обоснование применения эластичного пружинящего кламмера в съёмных конструкциях зубных протезов : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14. 01. 22 «Стоматология» / В. А. Стрижаков. - Екатеринбург, 2003. - 20 с.

Стаття надійшла
17. 05. 2010 р.

Резюме

Проведен анализ цитокинового статусу у осіб, схильних і не схильних до виникнення протезних стоматитів з частичними дефектами зубних рядів перед протезуванням съемними конструкціями зубних протезів.

Установлено зміни цитокинового профілю (ІЛ-17, ТGF-β1 і ІЛ-22) сироватки крові пацієнтів при частичній втраті зубів порівняно з практично здоровими особами з інтактними зубними рядами.

У осіб, схильних до розвитку протезних стоматитів, достовірних відхилень в концентраціях ІЛ-17, ТGF-β1 в сироватці крові не виявлено.

В 70%±14,49 осіб з частичними дефектами зубних рядів до протезування съемними конструкціями зубних протезів спостерігається зростання концентрації протизапального ІЛ-22 в сироватці крові, яка може використовуватися як додатковий прогностичний імунологічний маркер розвитку схильності до виникнення протезних стоматитів.

Ключові слова: імунна система, цитокини, ротова порожнина, съемні конструкції зубних протезів.

Summary

The analysis of cytokine status of the patients prone and averse to the emergence of prosthetic stomatitis with partial denture defects before removable denture prosthesis was conducted.

Changes in cytokine profile (IL-17, TGF-β1 and IL-22) of the serum at the patients with partial loss of teeth, as compared with practically healthy persons with intact dentitions were established.

The reliable deviations in the concentrations of IL-17, TGF-β1 in serum at the patients prone to prosthetic stomatitis were not detected.

At 70%±14,49 of people with partial dental defects before removable denture prosthesis the concentration increase of anti-inflammatory IL-22 in serum was observed. It can be used as the additional prognostic immunological marker of susceptibility to the emergence of prosthetic stomatitis.

Key words: immune system, cytokines, oral cavity, removable dentures.