

ОСОБЛИВОСТІ HLA-АНТИГЕНІВ ТА ЇХ АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ З ПРОЗАПАЛЬНИМИ ЦИТОКІНАМИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

Державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського
(м. Тернопіль)

Національний медичний університет ім. Данила Галицького
(м. Львів)

Дана робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної та дитячої стоматології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» «Клініка, діагностика, лікування вроджених вад розвитку обличчя, захворювань зубів і пародонту», № державної реєстрації 0109U002900.

Вступ. У фізіології імунної системи значна роль належить антигенам головного комплексу гістосумісності, які забезпечують функціональну взаємодію практично усіх імунокомпетентних клітин. Схильність до захворювань може бути пов'язана з комбінацією різних HLA (human leukocyte antigens), які експресуються в різних локусах (класу I і/або класу II) [1,2]. Антигени системи HLA, набір яких забезпечує унікальність клітин індивідуума, дозволяє організму розпізнавати чужорідні антигени і усувати їх. Ефективність цього процесу може залежати як від характеристики HLA-фенотипу, так і від зв'язаного з ним стану імунітету, в тому числі здатності клітин до продукції цитокінів [2-4]. Дослідники передбачають цілий ряд механізмів, за допомогою яких гени, контролюючи імунну відповідь, здатні контролювати схильність або стійкість до захворювання, у тому числі хвороб тканин пародонта, за участю як аутоімунних, так і імунодефіцитних причин [8,10]. Так, патогенез генералізованого пародонтиту включає різні реакції клітинної і гуморальної ланок імунітету на чужі та свої антигени і закінчується утворенням цитотоксичних лімфоцитів, імунних комплексів, аутоантитіл з пошкодженням тканин пародонта [1,8,10]. Проте, публікацій щодо асоціації рівня продукції медіаторів імунітету з HLA-фенотипом у хворих з запально-деструктивними захворюваннями пародонта не знайдено. Однак, за даними досліджень [4,5], показано нерівноважне значення між алелями генів головного комплексу гістосумісності і алелями гена ФНП- α , який лежить в середині кластеру генів III класу MHC між HLA-B і HLA-DR генами. Дослідники показали асоціацію гену ФНП- α з різними запальними і інфекційними станами людини, які проявляються тільки через нерівноважне зчеплення з алелями генів HLA системи [4,5,6].

Для статистичної оцінки зв'язку HLA-антигенів і захворювань використовують показник відносного

ризику захворювань RR, який дозволяє визначити ступінь ризику розвитку захворювання у носіїв антигену HLA в порівнянні з індивідами, що не несуть даний антиген [2,6].

Мета роботи – визначити особливості розподілу HLA-A,B антигенів у хворих на генералізований пародонтит та асоціації цих антигенів з продукцією прозапальних цитокінів.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 250 хворих на генералізований пародонтит II-III ступенів важкості (ГП). Контрольну групу склали 120 осіб з інтактним пародонтом. Діагноз захворювань пародонта об'єктивізували за класифікацією М. Ф. Данилевського (1994) за допомогою параклінічних індексів (ОHI-S, РМА, СРITN, проби Шиллера-Писарева).

HLA-фенотип хворих визначали за методом стандартного лімфоцитотоксичного тесту на планшетах Тerasaki з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу A і 31-B) [1,2]. Концентрацію цитокінів ФНП- α та IL-18 у ротовій рідині з'ясовували імуноферментним методом з використанням комерційних наборів «Вектор-Бест» (Росія) [1,2]. Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом:

$RR = ab/vg$, де а – кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, в – кількість хворих, негативних за даним антигеном, г – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому, значимими вважали показники $RR > 2,0$ [2,6].

Математична обробка статистичних даних проводилась методом варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми BMR, орієнтованої на аналіз біомедичних показників.

Результати досліджень та їх обговорення. За аналізом локусу A у хворих на ГП II-III ступенів досліджували підвищення частоти HLA-A10 у 1,79 рази та A11 у 3,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою (табл.). При ГП II-III ступенів має місце достовірне зменшення частоти зустрічаємості у хворих A2 (у 2,5 рази) стосовно даних контрольної групи ($p < 0,05$).

По локусу B відзначали достовірне підвищення частоти зустрічаємості при ГП антигенів B14 та B16 – на 17,6% та 16,5% у порівнянні з 5,0% та 6,0%

Таблиця 1
Частота зустрічаємості HLA-A,B антигенів та критерій відносного ризику (RR) у хворих на генералізований пародонтит у порівнянні з контрольною групою

Частота зустрічаємості HLA-A,B у групах (%)	Група дослідження		
	Основна група (n=250)	Контрольна група (n=120)	RR
A1	28,0	34,2	0,74
A2	21,8	55,0	0,23
A3	13,5	12,8	1,10
A9	31,5	23,5	1,52
A10	26	14,5	2,12
A11	36,4	10,4	5,15
A19	6,5	6,2	0,04
A23	0	3,1	0
A24	0	8,0	0
A25	7,5	10,2	0,74
A26	7,5	8,8	0,81
A28	3,1	8,1	0,36
A29	3,1	8,1	0,36
B5	22	14,0	1,42
B7	32,5	21,8	1,73
B8	7,3	9,7	0,69
B12	13,5	19,0	0,66
B13	13,5	13,2	1,02
B14	17,6	5,0	4,05
B15	6,5	10,2	0,61
B16	16,5	6,0	3,16
B17	24,0	14,5	1,91
B18	7,3	6,0	1,25
B21	3,0	7,4	0,4
B22	3,0	3,1	0,95
B27	7,2	11,0	0,63
B35	13,5	23,0	0,51
B38	0	0	0
B40	1,0	1,0	1,44
B44	0	0	0

відповідно у групі контролю. Достовірно більш рідко у хворих на ГП виявляли наступні HLA-антигени: B21 (3,0% проти 7,4% у контролі), B35 (13,5% проти 23,0% у контролі).

Таким чином, антигени A10, A11, B14, B16 можливо розглядати як антигени-провокатори, а антигени

A2, B21, B35 як антигени-протектори при генералізованому пародонтиті II-III ступенів важкості. Антигени A23, B38, B44 у групі обстежених хворих не зустрічались, що може свідчити про різні генетичні механізми підвищеної схильності до генералізованого пародонтиту.

Для визначення можливих зв'язків між HLA-антигенами та здатністю клітин до високої продукції прозапальних антигенів, які можуть грати важливу роль в запальних та імунзапальних захворюваннях, у тому числі хвороб пародонта, провели аналіз асоціативних зв'язків між продукцією HLA-фенотипів та високою продукцією ФНП-α та IL-18 у хворих на ГП.

Дані цитокіни вивчали у зв'язку з їх важливими ефектами. Відомо, що головним джерелом ФНП-α є клітини моноцитарно-макрофагального ряду, клітини ендотелію та ін. [3;4]. IL-18 – плейотропний, прозапальний цитокін продукується в основному макрофагами, а також Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, остеобластами, епітеліальними і ендотеліальними клітинами і стимулює продукцію γ-ІФН, ФНП-α, IL-1, IL-2, збільшує проліферативну активність Т-лімфоцитів, підвищує активність НК-клітин. Ці ефекти IL-18 дозволяють розглядати його як один із ключових факторів протиінфекційного захисту організму, і в деяких випадках може виступати в якості патогенетичного фактора у формуванні захворювань, які супроводжуються гострим та хронічним запаленням, у тому числі тканин пародонта [5,8,9].

Зв'язки між особливостями антигенів гістосумісності та високою продукцією вивчених цитокінів виявили, що підвищена продукція ФНП-α та IL-18 асоціювала з антигенами-провокаторами – A10, A11, B14, B16, що може бути додатковим фактором ризику для хворих на генералізований пародонтит і сприяти більш тяжкому перебігу ГП.

Висновки. Таким чином, виявлені зв'язки між генералізованим пародонтитом і особливостями фенотипу, а також асоціації між HLA-антигенами та високою продукцією прозапальних цитокінів дозволяють виявляти групи підвищеного ризику цього захворювання, прогнозувати його перебіг та використовувати ці маркери для індивідуалізованих підходів до терапії.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені асоціативні зв'язки між HLA-антигенами та високою продукцією прозапальних цитокінів ФНП-α та IL-18 у хворих на генералізований пародонтит, дозволяють вибрати концепцію терапевтичних заходів задля попередження захворювання з урахуванням особливостей фенотипу.

Література

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – К. : ООО «Полиграф Плюс», 2010. – 552 с.
2. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая. – М. : Медицина, 1983. – 208 с.
3. Связь между антигенами системы HLA и различными заболеваниями [Электронный ресурс] / Связь между антигенами системы HLA и различными заболеваниями – Режим доступа: <http://www.vechnayamolodost.Ru/pages/poplem/svjazmezha5b.html>.
4. Шабалов Н. П. Заболевания, ассоциированные с HLA-антигенами [Электронный ресурс] / Н. П. Шабалов – Режим доступа: <http://www.vechnayamolodost.Ru/pages/poplem/svjazmezha5b.html>.

-
-
5. Якушенко Е. В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе / Е. В. Якушенко, Ю. А. Лопатникова, С. В. Сенников // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 355-564.
 6. Al-Elise A. A. HLA DR alleles in Kuwaiti children with idiopathic nephritic syndrome / A. A. Al-Elise // Ped. Nephrol. – 2000. – Vol. 15 (1-2). – P. 79-81.
 7. Bodmer J. G. Nomenclature for factors of the HLA-system / J. G. Bodmer, S. G. E. Marsh, E. D. Albert [et al.] // Tissue Antigens. – 1994. – № 44. – P. 1-18.
 8. Hart T. C. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis / T. C. Hart, K. C. Kornman // Periodontol. – 2000. – 1997 – Vol. 14. – P. 202-215.
 9. Johnson D. R. Locus-specific constitutive and cytokine-induced HLA class 1 gene expression / D. R. Johnson // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170, № 10. – P. 1894-1902.
 10. Okaga H. Cytokine expression in periodontal health and disease / H. O. Okaga, S. Murakami // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 2008. – Vol. 9. – P. 248-266.

УДК 616. 31-008. 6-036. 12-097

ОСОБЛИВОСТІ HLA-АНТИГЕНІВ ТА ЇХ АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ З ПРОЗАПАЛЬНИМИ ЦИТОКІНАМИ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

Бандрівський Ю. Л., Бандрівська Н. Н., Віноградова О. М.

Резюме. Досліджені особливості розподілу HLA-A,B антигенів у хворих на генералізований пародонтит. Доведено, що з захворюванням асоціюються антигени A10, A11, B14, B16, а у якості протекторів об'єктивізуються антигени A2, B21, B35. Відзначені асоціації між наявністю у фенотипі визначених HLA-антигенів та високим рівнем прозапальних цитокінів (ФНП- α , IL-18).

Ключові слова: HLA-антигени, генералізований пародонтит, цитокіни.

УДК 616. 31-008. 6-036. 12-097

ОСОБЕННОСТИ HLA-АНТИГЕНОВ И ИХ АССОЦИАТИВНЫЕ СВЯЗИ С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Бандривский Ю. Л., Бандривская Н. Н., Виноградова Е. Н.

Резюме. Исследованы особенности распределения HLA-A,B антигенов у больных генерализованным пародонтитом. Определено, что с заболеванием ассоциируются антигены A10, A11, B14, B16, а в качестве протекторов объективизируются антигены A2, B21, B35. Отмеченные ассоциации между наличием в фенотипе определенных HLA-антигенов и высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ФНП- α , IL-18).

Ключевые слова: HLA-антигены, генерализованный пародонтит, цитокины.

UDC 616. 31-008. 6-036. 12-097

Features of HLA-Antigens and their Associative Connections with Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Generalized Periodontitis

Bandrivsky Y. L., Bandrivska N. N., Vinogradova E. N.

Abstract. The features of distribution of HLA-A, B of antigens are investigated in patients with generalized periodontitis. It is determined that antigens A10, A11, B14, and B16 are associated with disease, and antigens of A2, B21, B35 are objectified as protectors. The association between the presence of some HLA-antigens in the phenotype and high levels of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-18) is also observed.

Propensity to disease can be related with a combination of different HLA (human leukocyte antigens), that are expressed in different locuses. HLA antigens system allows to the organism to recognize foreign antigens and remove them that depends on the characteristics of phenotype, state of immunity, including the ability of cells for cytokine production. There is a row of mechanisms by means of that there are genes, controlling an immune answer, liability or stability of the disease is abled to control, including periodontal diseases. Pathogenesis of generalized periodontitis includes various reactions of cellular and humoral immunity on antigens and results with the formation of cytotoxic lymphocytes, immune complexes and autoantibodies with the damage of tissues of paradontium. Therefore, *the aim of the work* was to determinate the features of distribution of HLA - A, B antigens in patients with generalized periodontitis and to find out of association of these antigens with the products of proinflammatory cytokines.

Materials and research methods. 250 patients with generalized periodontitis (GP) and 120 persons with an intact paradontium were examined. HLA-phenotype was determined with using of standard lymphocytotoxic test method's with using of the special panel of anti-HLA of serums. The concentration of TNF- α , IL-18 cytokines in serum were determined by ELISA. Value of relative risk of disease (RR) for values of RR > 2, 0 was considered significant. The mathematical processing of statistical data with using the BMP program, that focuses on the analysis of biomedical indicators was conducted.

Results of research and their discussion. After the analysis of locus A in patients with generalized periodontitis the increase of frequency of HLA – A10 in 1,79 times and A11 in 3,5 times in comparing to control ($p < 0,05$) was investigated, with a decrease in the frequency of occurrence A2 (in 2. 5 times). For locus B the increase of antigens

of B14 and B16 – on 17,6 and 16,5 comparing to the control group was marked. HLA- antigens in patients with GP were rarely determined: B21 (3. 0 against 7. 4 in controls) and B35 (13. 5 against 23. 0 in controls). The obtained data allow to establish that HLA- antigens of A10, A11, B14, B16 in patients with GP are provocateurs and antigens of A2, B21, B35 are protectors. In further there was conducted the analysis of associative connections between the products of HLA-phenotypes and high products of TNF - α and IL- 18 in patients with GA, that showed that the high levels of proinflammatory cytokines in patients with GA associated with antigens – provocateurs, which may be an additional risk factor for patients with generalized periodontitis and contribute to the more difficult it current.

Conclusions. The identified relationships between generalized periodontitis and features of the phenotype, as well as the association between HLA-antigens and high products of proinflammatory cytokines allow for identifying high-risk of this disease group, forecast its flow and use these markers for individualized approaches to therapy.

Key words: HLA-antigens, generalized periodontitis, cytokines.

Рецензент – проф. Ніколішин А. К.

Стаття надійшла 10. 01. 2014 р.