

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-331-334

УДК 612.12-02:616.314.17-008.1-06:616.379-008.64

Балицька О. Ю.

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ
У КРОВІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ
ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ****ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського» (м. Тернопіль)**

kindratska@tdmu.edu.ua

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Системні та органічні ушкодження за дії патологічних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція порушень» (№ державної реєстрації 0116U003390).

Вступ. Хронічний генералізований пародонтит та цукровий діабет 2 типу на даний час є поширеними поліетіологічними захворюваннями з не зовсім визначеними механізмами розвитку [1,2]. Пародонтит розвивається внаслідок запальної реакції, що веде до деструкції тканини пародонта, обумовленою місцевою продукцією прозапальних цитокінів у відповідь на бактеріальну флору та її продукти [3]. Останнім часом дослідники намагаються зрозуміти механізми впливу запальних цитокінів, які є основною частиною хронічного запалення порожнини рота. Хронічний пародонтит є шостим за частотою ускладнень цукрового діабету і може мати підвищений вплив цитокінів на системному рівні у таких хворих [4]. Зокрема встановлено, що від рівня глікемії залежить ступінь тяжкості пародонтиту. Так, у хворих на цукровий діабет 2-го типу, при підвищенні рівня глікованого гемоглобіну понад 9 %, зростає втрата кісткової тканини [5]. І навпаки, тяжкий пародонтит може також впливати на перебіг цукрового діабету. Дослідження показали, що у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та генералізованим пародонтитом зростає частота таких ускладнень як нефропатії та ішемічної хвороби серця [6]. Дані факти вказують на наявність взаємних патогенетичних зв'язків між цукровим діабетом, з одного боку, і захворюваннями пародонта, з іншого, хоча до цього часу залишаються незрозумілими механізми таких зв'язків.

Мета дослідження – з'ясувати особливості змін вмісту протизапальних інтерлейкінів (IL-4 й IL-10) у сироватці крові хворих з хронічним генералізованим пародонтитом, цукровим діабетом 2 типу та їх поєднанням.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено обстеження 68 хворих із клінічно встановленим діагнозом цукровий діабет 2 типу (ЦД), які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічних й терапевтичних відділеннях лікарень м. Тернополя, а також 32 пацієнтів з підтвердженим хронічним генералізованим пародонтитом (ХГП). Встановлення діагнозу захворювань тканин пародонта проводили на основі даних анамнезу, клінічного обстеження, за допомогою визначення гігієнічних і пародонтальних індексів,

рентгенологічного дослідження, відповідно до класифікації захворювань пародонта М. Ф. Данилевського (2000) [7]. Осіб, які були включені в дослідження, поділили на 4 групи: 1-а контрольна – 20 осіб із клінічно здоровим пародонтом, без вираженої загальносоматичної патології, 2-а – 36 пацієнтів з ЦД 2 типу, 3-а – 32 хворих на ХГП і 4-а група – 32 пацієнтів з ЦД 2 типу і ХГП.

Для визначення рівня інтерлейкінів (IL-4 й IL-10) у сироватці крові використовували імуноферментний аналіз (набір реактивів фірми «Bio Source Europe S.A.», Бельгія). Абсорбцію проб вимірювали на апараті «Stat Fax Plus» відповідно до протоколу виробника.

Числові дані проведених обстежень опрацьовано статистично, використовуючи програму «Statistica 8» («StatSoft», США). Для перевірки на відповідність вибірок даних нормальному закону розподілу було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. У зв'язку з відсутністю відповідності даних нормальному розподілу на рівні значимості $p < 0,05$ обчислювали середньовибіркові характеристики: медіану (Me), першу і третю квартилі (Q25–Q75). Рівень статистичної значущості відмінностей вибірок оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими при досягнутому рівні $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. При проведенні дослідження виходили з того, що розвиток та перебіг запального процесу знаходиться під контролем як прозапальних, так і протизапальних цитокінів. Сучасні дані вказують на те, що IL-2, IL-4, IL-10 й IFN- γ визначають тип імунної відповіді при запаленні. Досліджувані протизапальні інтерлейкіни (IL-4 і IL-10) продукуються макрофагами й Т-хелперами 2 типу та є інгібіторами клітинної імунної відповіді і стимуляторами гуморальної імунної відповіді.

Результати проведених досліджень вказують на однотипні зміни концентрації протизапальних інтерлейкінів у досліджуваних групах (**табл.**). Так, концентрація IL-4 у 2-й групі статистично значимо не відрізнялася від контролю, тоді як у 3-й групі була нижча в 1,5 раза і в 4-й – у 3,0 раза, стосовно 1-ї групи ($p < 0,001$). Зміна концентрації IL-10 мала схожу динаміку. Зокрема, рівень IL-10 у 2-й групі статистично значимо не відрізнявся від контролю, тоді як у 3-й групі був нижчий в 1,2 раза і в 4-й – у 2,5 раза, стосовно 1-ї групи ($p < 0,001$). Слід відмітити, що концентрація досліджуваних протизапальних цитокінів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу достовірно не відрізнялася від величин контролю.

Таблиця.

Концентрація протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові хворих на хронічний генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету 2-го типу, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	1 група (контрольна), n=20	2 група (ЦД, 2 тип), n=36	3 група (ХГП), n=32	4 група (ЦД+ХГП), n=32
IL-4, пг/мл	4,49 [4,06;4,88]	4,21 [3,63;4,68]	2,98* [2,76;3,25]	1,48*^# [1,12;1,49]
IL-10, пг/мл	8,36 [7,66;8,62]	8,13 [7,12;9,33]	6,79* [6,67;7,19]	3,39*^# [3,10;3,73]

Примітки: 1. * – достовірні зміни порівняно з контролем, p<0,001; 2. ^ – достовірні зміни у порівнянні між 2 і 4 групами, p<0,05; 3. # – достовірні зміни у порівнянні між 3 і 4 групами, p<0,01.

Порівнюючи отримані дані концентрації IL-4, було встановлено, що у пацієнтів 4-ї групи з ХГП на фоні ЦД 2-го типу виявилися найнижчі її значення. Зокрема, рівень її за даної патології був на 60,9 % меншим від показника 2-ї групи і на 33,4 % відносно 3-ї групи (p<0,001) (рис. 1).

Концентрація IL-4 знижувалася також у пацієнтів 4-ї групи з ХГП на фоні ЦД 2-го типу. При цьому величини були менші на 56,7 % відносно результатів 2-ї групи і на 40,6 % відносно 3-ї групи (p<0,001) (рис. 2).

Отримані результати даного дослідження вказують, що зниження концентрації IL-4 і IL-10 у хворих на ЦД 2-го типу та хронічний генералізований пародонтит приведе до дисфункції гуморальної та клітинної адаптивної імунної відповіді. Отримані дані свідчать, що хроніза-

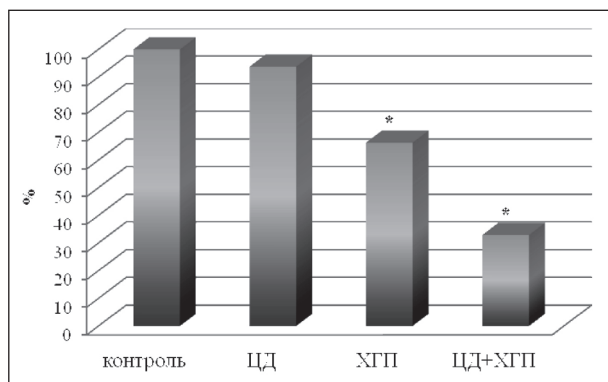


Рис. 1. Співвідношення концентрації IL-4 у сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу та патологію тканин пародонта (* – достовірні зміни порівняно з контролем).

ція пародонтиту на тлі хронічної гіперглікемії супроводжується саме активацією Th2 типу, яка пов'язана із синтезом антитіл і формуванням імунопатологічних проявів [8].

Варто відмітити той факт, що хоча традиційно IL-4 вважають протизапальним цитокином, Acharya A. B. та співавт. вказують на позитивний кореляційний зв'язок зниженої концентрації IL-4 з TNF-α за умови ХГП і ЦД [9]. Отже, остаточна протизапальна дія IL-4 за умови ХГП на фоні ЦД не визначена.

Відомо, що IL-10 контролює продукцію TNF-α, IL-6 та інших медіаторів. Дослідження Hua Y. та співавт. доводить, що IL-10 пов'язаний з ризиком цукрового діабету 2-го типу [10]. Теоретично, більш високі рівні IL-10 повинні викликати підвищення регуляції активності

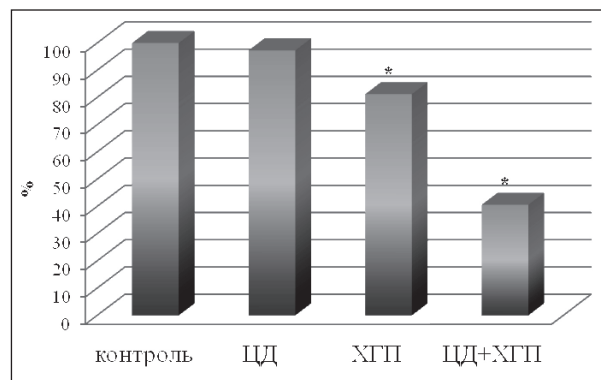


Рис. 2. Співвідношення концентрації IL-10 у сироватці крові хворих на ЦД 2-го типу та патологію тканин пародонта (* – достовірні зміни порівняно з контролем).

тирозинкінази рецептора інсуліну, що викликає зниження ліполізу шляхом протидії регулюванню ефектів TNF-α і IL-6 [11]. Тому високі рівні IL-10 могли б забезпечити захист від ЦД 2-го типу, тоді як низькі рівні IL-10, які виявлені також у нашому дослідженні, можуть виступати чинником прогресування діабету.

Висновок. У хворих із генералізованим пародонтитом та поєднанні його з цукровим діабетом 2-го типу перебіг захворювань супроводжується зниженням у сироватці крові рівня протизапальних цитокинів (IL-4 й IL-10) як ознака недостатності імунно-регулюючих процесів у розрішенні запальної реакції, що сприяє формуванню хронічної патології.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідити також особливості змін концентрації прозапальних цитокинів у крові хворих на хронічний генералізований пародонтит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Література

1. Bakshi D, Kaur G, Singh D, Sahota J, Thakur A, Grover S. Estimation of Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor-α, Interleukin-4 and 6 in Patients with Chronic Periodontitis and Type II Diabetes Mellitus. J Contemp Dent Pract. 2018;19(2):166-9.
2. Marushchak M, Lisnianska N, Krynytska I, Chornomydz I. The mechanisms of apoptosis initiation in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes. Georgian Med News. 2017;270:125-30.
3. Mesia R, Gholami F, Huang H. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2016;4:e000260.
4. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV, Kulkarni RD. Systemic Cytokines in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis. Curr Diabetes Rev. 2018;14(2):182-8.
5. Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B. Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). Diabetes Care. 2010;33:1037-43.
6. Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. J Clin Periodontol. 2010;37:53-8.
7. Danylevs'kyi NF, Borysenko AV. Zabolevaniya parodonta. Kyev: Zdorov'e; 2000. 464 s. [in Russian].
8. Shalmin OS, Raznatovska OM. Rol protyzapalnykh tsytokininiv ta klityn leykotsytarnoyi formulyi krovi u formuvanni imunnykh reaktsiy pry khimioirezystentnomu tuberkulozi legen. Suchasni med. tekhnologiyi. 2014;2:83-9. [in Russian].

9. Anirudh BA, Srinath T, Muddapur MV, Kulkarni RDh. Tumor necrosis factor- α , interleukin-4 and -6 in the serum of health, chronic periodontitis, and type 2 diabetes mellitus. J Indian Soc Periodontol. 2016;20(5):509-13.
10. Hua Y, Shen J, Song Y, Xing Y, Ye X. Interleukin-10 -592C/A, -819C/T and -1082A/G Polymorphisms with Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-analysis. PLoS One. 2013;8:e66568.
11. Anirudh BA, Srinath T, Muddapur MV. Evaluation of serum interleukin-10 levels as a predictor of glycemic alteration in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. J Indian Soc Periodontol. 2015;19(4):388-92.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН РІВНЯ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У КРОВІ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Баліцька О. Ю.

Резюме. Мета дослідження – з'ясувати особливості змін вмісту протизапальних інтерлейкінів (IL-4 й IL-10) у сироватці крові хворих з хронічним генералізованим пародонтитом, цукровим діабетом 2 типу та їх поєднанням.

Проведено обстеження 68 хворих із клінічно встановленим діагнозом цукровий діабет 2 типу, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічних й терапевтичних відділеннях лікарень м. Тернополя (з них 32 хворих мали супутній пародонтит), а також 32 пацієнтів з підтвердженим хронічним генералізованим пародонтитом. Для визначення рівня інтерлейкінів 4 та 10 (IL-4 й IL-10) у сироватці крові використовували імуноферментний аналіз.

Отримані результати даного дослідження вказують, що зниження концентрації IL-4 і IL-10 у хворих на ЦД 2-го типу та хронічний генералізований пародонтит приведе до дисфункції гуморальної та клітинної адаптивної імунної відповіді.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічний пародонтит, інтерлейкіни.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Балицкая О. Ю.

Резюме. Цель исследования – выяснить особенности изменений содержания противовоспалительных интерлейкинов (IL-4 и IL-10) в сыворотке крови больных с хроническим генерализованным пародонтитом, сахарным диабетом 2 типа и их сочетанием.

Проведено обследование 68 больных с клинически установленным диагнозом сахарный диабет 2 типа, которые находились на стационарном лечении в эндокринологических и терапевтических отделениях больниц г. Тернополя (из них 32 больных имели сопутствующий пародонтит), а также 32 пациентов с подтвержденным хроническим генерализованным пародонтитом. Для определения уровня интерлейкинов 4 и 10 (IL-4 и IL-10) в сыворотке крови использовали иммуноферментный анализ.

Полученные результаты данного исследования указывают, что снижение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных СД 2-го типа и хронический генерализованный пародонтит приводит к дисфункции гуморального и клеточного адаптивного иммунного ответа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хронический пародонтит, интерлейкины.

FEATURES OF AMBIENT INTERLEUKIN LEVELS IN BLOOD PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Balitska O. Yu.

Abstract. Chronic periodontitis is the sixth most commonly reported complication of diabetes and may have an increased effect on the systemic levels of cytokines in such patients. It has been established that the level of glycemia affects the severity of periodontitis, in particular, in patients with type 2 diabetes with glycosylated hemoglobin levels, bone loss increases by more than 9 %. Conversely, severe periodontitis can also affect the course of diabetes. It have shown that patients with type 2 diabetes and generalized periodontitis has higher incidence of complications such as nephropathy and ischemic heart disease. In fact, this indicates a two-way connection between diabetes and periodontal disease, although the mechanisms of this connection are still unknown.

Therefore, the purpose of the study is to find out the changes in the content of anti-inflammatory interleukins (IL-4 and IL-10) in serum of patients with chronic generalized periodontitis, type 2 diabetes and their combination.

It was investigated 68 patients with a clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus (DM) who were in the endocrinological and therapeutic departments of the Ternopil hospitals (32 of them suffered from concomitant periodontitis), as well as 32 patients with confirmed chronic generalized periodontitis (CGP). The patients included in the study were divided into 4 groups: the 1st - 20 persons of control group, 2nd - 36 patients with type 2 diabetes, 3rd - 32 patients with CGP and Group 4 - 32 patients with type 2 DM and CGP.

It was use an immunoenzyme analysis to determine the level of interleukins 4 and 10 (IL-4 and IL-10) in serum.

The results of the conducted studies indicate the same type of changes in the concentration of anti-inflammatory interleukins in the studied groups. Thus, the concentration of IL-4 in group 2 was not statistically significantly different from that of controls, while in group 3 it was lower by 1.5 times and in group 4 by 3.0 times vs group 1 ($p < 0.001$). The change in the concentration of IL-10 had a similar dynamics. Thus, the level of IL-10 in group 2 was not statistically significantly different from control, while in group 3 it was lower by 1.2 times and in group 4 - by 2.5 times, relation to group 1 ($p < 0.001$). It should be noted that the concentration of the studied anti-inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes did not significantly differ from the control results.

Comparing the obtained changes in the concentration of IL-4, its lowest value was also established in patients of the 4th group with CGP on the background of DM, type 2, which was lower by 60.9% of the results of group 2 and by 33.4%, respectively, of 3 group ($p < 0.001$).

Changes of IL-4 concentration were also characterized by the lowest values in the 4th group with CSF on the background of CD, type 2, which was lower by 56.7% of the results of the second group and by 40.6%, respectively, of the 3rd groups ($p < 0,001$).

The results of the conducted studies indicate that the decrease in the concentration of IL-4 and IL-10 in patients with type 2 diabetes and chronic generalized periodontitis will lead to dysfunction of the humoral and cellular adaptive immune response.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic periodontitis, interleukins.

*Рецензент – проф. Ткаченко І. М.
Стаття надійшла 26.03.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-334-337

УДК 616.314-002: 616. 311.2 – 002-084-057.87

Боднарчук Ю. Б.

ДИНАМІКА ЗМІН ОКРЕМИХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ФОНІ ДІТЯЧОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ)

zlatoslava2@ukr.net

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Комплексна оцінка та оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування стоматологічних захворювань у населення різних вікових груп», № державної реєстрації 0114U001788.

Вступ. Значну роль у розвитку запальних процесів у ротовій порожнині відіграє ротова рідина, яка об'єднує зовнішні та внутрішні фактори патогенезу запальних захворювань тканин пародонта [1,2]. Стан ротової порожнини залежить від складу та властивостей ротової рідини, яка, у свою чергу, виконує очущуючу, мінералізуючу та захисну функції по відношенню до зубів і пародонтального комплексу [3-5]. Стабільність її фізичних властивостей, таких як швидкість слиновиділення, в'язкість, кислотність, а також біохімічних параметрів є необхідною умовою для нормального функціонування органів та тканин ротової порожнини [1,3,5]. Тому, своєчасне виявлення якісних змін у ротовій рідині, особливо у дітей з соматичними захворюваннями, дозволяє з'ясувати їх роль у формуванні патологічних змін та урахувати при складанні плану профілактичної корекції.

Мета дослідження – вивчення змін фізико-хімічних властивостей ротової рідини, що беруть участь у патогенезі запальних захворювань тканин пародонта у дітей з хронічним катаральним гінгівітом, хворих на дитячий церебральний параліч.

Об'єкт і методи дослідження. Аналіз динаміки змін окремих показників ротової рідини проведений у 30 стоматологічно та соматично здорових дітей (контрольна група), у 36 осіб з хронічним катаральним гінгівітом без супутніх соматичних захворювань (порівняльна група) та у 60 дітей з ХКГ, хворих на дитячий церебральний параліч (основна група).

Для визначення швидкості слиновиділення (нестимульованого) слину збирали ранком натщесерце шляхом спльовування протягом 20 хв. у мірні пробірки. Швидкість слиновиділення вимірювали в мл/хв [1].

Вимірювання рН щойно зібраної ротової рідини проводили за допомогою рН-метра мілівольметра

рН-150 М і здійснювали у цифровій формі за допомогою вимірювального перетворювача та набору скляних комбінованих електродів ЭСК-1, ЭСК-10301, ЭСК – 10302. В'язкість ротової рідини з'ясовували віскозиметром Оствальда за формулою: $\eta_x = \eta_0 \cdot t_x / t_0$ [1,5].

Вміст аспартаттрансаминази у ротовій рідині з'ясовували по методу Райтмана-Френкеля: в пробірку 0,5 мл набору додавали 0,1 мм слюни та поміщали у термостат на 30 хв. при температурі 37°C. У подальшому додавали у пробірку 0,5 мл розчину 2,4-динитрофенилгидразину та витримували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин. Далі, додавали до пробірки 5 мл 0,4 М розчину їдконого натрію і залишали на 10 хв. при кімнатній температурі. Через 10 хвилин з'ясували оптичну щільність при довжині хвилі 500-560 нм у кюветі товщиною 1 см. За допомогою калібрувальних графіків з'ясовували активність ферменту по формулі: $x = 10^x C$, де

C – кількість ПВК по калібрувальному графіку (в мкмольях);

10 – коефіцієнт перерахунку на 1 мл слюни [1,5].

Активність еластази визначали за методом К.М. Веремеєнка і співавт. (1991), який був модифікований до слюни. Принцип методу базується на вимірюванні кількості пара-нітроаніміну (нмоль), котрий звільнюється з субстрату під дією еластази ротового секрету [5].

Активність уреазі з'ясовували експрес-тестом (Biohit), який руйнує сечовину до амонію та реєструється зміною кольору індикатора, який присутній у гелі [5].

Отримані результати опрацьовані статистично [2].

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених досліджень встановлено (**табл.**), що у дітей, хворих на ХКГ відзначалось понижене слиновиділення, яке у осіб порівняльної групи становило $(0,36 \pm 0,03)$ мл/хв та $(0,31 \pm 0,02)$ мл/хв у дітей основної групи ($p_1 > 0,05$) проти $(0,49 \pm 0,02)$ мл/хв у контролі ($p < 0,01$). Найменші значення рН ротової рідини зафіксовані у осіб з ХКГ на тлі ДЦП – $(5,99 \pm 0,08)$, які були достовірно нижче стосовно аналогічних зна-