

DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-4-28-32

УДК: 616.311.2-002-02-057:66:612.313:616.316-07

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У РАБОТНИКОВ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Сабитова Р.И.¹, Кабирова М.Ф.², Шакиров Д.Ф.²

¹ АУЗ «Республиканская стоматологическая поликлиника», г. Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

Аннотация

Предмет. В статье представлены сведения о комплексе местных защитных факторов полости рта, а именно системе цитокинов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов, в том числе токсических, которые позволяют всесторонне охарактеризовать механизмы развития пародонтита и возможности его патогенетического лечения.

Целью исследования послужило изучение механизмов цитокиновой регуляции при хроническом воспалительном процессе в тканях пародонта у работников нефтехимической промышленности, подвергающихся в условиях производства воздействию комплекса токсических веществ.

Методология. Объектом изучения стали 373 работника (239 мужчин и 134 женщины) ЗАО «Опытный завод Нефтехим», имеющих заболевание пародонта легкой, средней и тяжелой степеней тяжести, для исследования в ротовой жидкости спектра цитокинов и выявления их роли в патогенетических механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта (МКБ-10: K05.3). Группу контроля составили 112 человек, обратившиеся за стоматологической помощью в АУЗ «Республиканская стоматологическая поликлиника». Обе группы были сопоставимы по возрасту ($F=2,355$, $p=0,092$) и полу ($\chi^2=2,133$, $p=0,334$). Для изучения цитокинов использовалось специальное современное оборудование, включающее в себя установку Bio-Plex (Bio-Rad Laboratories) с набором реагентов для анализа цитокинов (Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Th₁/Th₂ Assay).

Результаты. Среди работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим» был выявлен статистически значимый дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Изменения состояния в статусе цитокинов позволили определить информативные критерии, обладающие прогнатической ценностью в ротовой жидкости, способствующие купированию воспалительных процессов.

Выводы. Выявленные изменения свидетельствуют о срыве адаптационных процессов и развитии клинических симптомов заболевания пародонта.

Ключевые слова: цитокины, заболевания пародонта, ротовая жидкость, нефтехимическое производство, работники.

THE ROLE OF CYTOKINS IN THE DEVELOPMENT MECHANISM OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES AT PETROCHEMICAL PRODUCTION WORKERS

Sabitova R.I.¹, Kabirova M.F.², Shakirov D.F.²

¹ AUZ Republic Dental Clinic, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Abstract

Importance. The article presents information about role of cytokines in pathogenetic mechanisms of the development chronic inflammation in periodontal tissues.

Адрес для переписки:	Correspondence address:
Регина Игоревна САБИТОВА врач-стоматолог-пародонтолог АУЗ «Республиканская стоматологическая поликлиника», г. Уфа, Российская Федерация regina_sabitova88@mail.ru 450106, г. Уфа, ул. Менделеева, 118/1, кв.53 Тел. +79174450061	Regina I. Sabitova dentist-periodontist, AUZ Republic Dental Clinic, Ufa, Russian Federation, regina_sabitova88@mail.ru Тел. +79174450061
Образец цитирования: Сабитова Р.И., Кабирова М.Ф., Шакиров Д.Ф. РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У РАБОТНИКОВ НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА Проблемы стоматологии, 2017, т. 13, № 4, стр. 28-32 © Сабитова Р.И. и др. 2017	For citation: Sabitova R.I., Kabirova M.F., Shakirov D.F. THE ROLE OF CYTOKINS IN THE DEVELOPMENT MECHANISM OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES AT PETROCHEMICAL PRODUCTION WORKERS The problems of dentistry, 2017. Vol. 13, № 4, pp. 28-32

The purpose of the research was to study the mechanisms of cytokine regulation in chronic inflammatory processes in periodontal tissues at workers of the petrochemical industry exposed to the effects of a complex of toxic substances.

Methods. The object of study were 373 workers (239 men and 134 women) of CSC «Experimental Factory Neftehim», who had periodontal disease of mild, moderate and severe severity. The control group consisted of 112 people who applied for dental care to the AUZ Republic dental clinic. Both groups were comparable in age ($F = 2.355$, $p = 0.092$) and sex ($\chi^2 = 2.133$, $p = 0.334$).

Results. Among the employees of CSC «Experimental Factory Neftehim», a statistically significant imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines was detected. Changes in the state in their status of cytokines made it possible to determine informative criteria possessing prognathic value in the oral fluid, contributing to the reduction of inflammatory processes.

Conclusions. The revealed changes testify to the disruption of adaptation processes and the development of clinical symptoms of periodontal disease.

Keywords: *cytokines, periodontal diseases, oral liquid, petrochemical production, workers.*

В настоящее время внимание исследователей и целого ряда авторских групп сфокусировано на детальном выяснении роли цитокинов как «новой самостоятельной системы саморегуляции» в развитии и формировании заболевания пародонта. Между тем анализ современной отечественной и зарубежной литературы показывает, что слизистая оболочка внутриротовой полости в норме находится в состоянии «контролируемого» воспаления, регулируемого сложным балансом воспалительных и противовоспалительных цитокинов. Цитокины представляют группу эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия и участвуют главным образом в формировании и регуляции защитно-приспособительных реакций организма при внедрении патогенов различного генеза и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций [1]. Цитокины запускают комплекс интегративно-адаптивных реакций, вовлекая все типы клеток-эффекторов в элиминацию патогена. Начальные фазы воспалительного процесса на химические и иные поломы протекают с высвобождением провоспалительных цитокинов. Фазность цитокиновой регуляции проявляется закономерным адаптивно-компенсаторным увеличением продукции провоспалительных цитокинов, способствующих купированию воспалительных процессов [2]. При развитии воспалительного процесса в тканях пародонта уровень провоспалительных цитокинов в большинстве случаев существенно возрастает [3]. Кроме того, в воспалительном процессе полости рта принимают активное участие и биологические среды, являющиеся индикатором интегральной оценки состояния внутриротовой полости, которые довольно малоизучены в свете цитокинового гомеостаза ротовой и десневой жидкости [4, 5].

Следовательно, выбранный нами для рассмотрения комплекс местных защитных факторов полости рта, а именно система цитокинов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов, в том числе токсических, в нарушении целостности тканей, позволяет всесторонне охарактеризовать механизмы, приводящие к развитию пародонтита, и возможности его патогенетического лечения.

Цель исследования — изучение механизмов цитокиновой регуляции при хроническом воспалительном процессе в тканях пародонта у работников нефтехимической промышленности, подвергающихся в условиях производства воздействию комплекса токсических веществ.

Материалы и методы

Базой исследования был выбран ЗАО «Опытный завод Нефтехим», являющийся крупнейшим производственным комплексом современной нефтехимической промышленности как в России, так и в Республике Башкортостан, выпускающий продукции более 100 наименований. Поэтому мы для изучения роли цитокинов в патогенетических механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта (МКБ-10: K05.3, $n=32$) у 373 работников данного производства (239 мужчин и 134 женщины), имеющих заболевание пародонта легкой, средней и тяжелой степеней тяжести, исследовали в ротовой жидкости спектр цитокинов для выявления их роли в патогенетических механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта. Группу контроля составили 112 человек, обратившиеся за стоматологической помощью в АУЗ «Республиканская стоматологическая поликлиника». Обе группы были сопоставимы по возрасту ($F=2,355$, $p=0,092$) и полу ($\chi^2=2,133$, $p=0,334$).

Для изучения цитокинов использовалось специальное современное оборудование, включающее в себя установку Bio-Plex (Bio-Rad Laboratories) с набором реагентов для анализа цитокинов (Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Th₁/Th₂ Assay). Систему интерлейкинов IL-6 и IL-10 оценивали с использованием твердофазного иммуноферментного метода коммерческих диагностических наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия); IL-1β, TNFα (фактор некроза опухоли α) — иммуноферментным методом с использованием реагентов «ProCon» («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100, TGF-1β (трансформирующий фактор роста β1) «Quintikin» (США); IL-4 и IL-8 — с помощью реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) по прилагаемым инструкциям, результаты выражали в пг/мл.

Содержание цитокинов ротовой жидкости работников ЗАО «Опытный завод
Нефтехим» ХГП (медиана, интерквартильный размах)

Table The maintenance of cytokines in a oral liquid of workers of CSC «Experimental Factory
Neftehim» Chronic periodontal disease (median, interquartile range)

Показатель (пг/мл)	Лица контрольной группы n=112	Больные с ХГП		
		легкая n=27	средняя n=191	тяжелая n=155
IL-1β	30,5 [8,8 - 36,7]	74,2*** [41,1 - 142,4]	17,4*** [5,5 - 26,1]	11,2*** [6,0 - 13,8]
IL-6	60,8 [24,3 - 75,5]	227,2*** [143,4 - 282,3]	28,6*** [21,1 - 40,5]	16,7*** [12,2 - 21,5]
IL-8	16,0 [12,0 - 21,0]	52,6*** [45,8 - 62,5]	11,1*** [7,0 - 13,1]	6,2*** [5,1 - 7,1]
IL-4	8,5 [3,4 - 12,1]	4,4*** [3,1 - 7,3]	42,2*** [35,3 - 57,9]	78,4*** [36,2 - 100,3]
IL-10	5,3 [2,1 - 9,2]	2,8*** [2,5 - 4,2]	1,3*** [0,9 - 2,1]	0,4*** [0,2 - 0,9]
TGF-1β	93,3 [36,2 - 129,2]	45,4*** [23,3; 64,1]	29,3*** [21,2; 52,1]	14,7*** [12,4; 18,8]
TNFα	24,4 [17,3 - 33,1]	55,2*** [46,3 - 121,9]	102,2*** [27,3 - 156,3]	245,8*** [89,3 - 302,3]

Примечание. Здесь данные представлены в виде медианы 25-й, 75-й процентиль), статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Манна — Уитни.

p*** — вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с легкой степенью ХГП ($p \leq 0,001$);

p*** — вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных со средней степенью ХГП ($p \leq 0,001$);

p*** — вероятность различий между показателями контрольных лиц и больных с тяжелой степенью ХГП ($p \leq 0,001$).

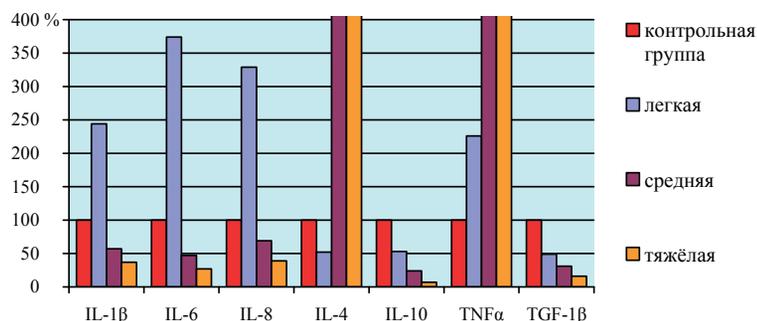


Рисунок. Изменение показателей цитокинового статуса ротовой жидкости больных с ХГП (в % к контролю).

Picture. Changes in the cytokine status of oral liquid of patients with chronic periodontal disease (in % to control).

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с применением пакета статистических программ STATISTICA v.6.0 (StatSoft Inc., США). Описательные статистики для количественных, нормально распределенных данных представлены в виде средней ошибки ($M \pm m$). Количественные данные представлены в зависимости от характера распределения переменных в виде медианы (Me) и квартилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Для определения достоверности различий независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Описательные статистики для качественных признаков представлены абсолютными значениями

и процентными долями. Сравнение групп проводили с использованием критерия χ^2 . Силу и направленность связи признаков оценивали по г-критерию корреляционной зависимости Спирмена. Влияние одного или нескольких независимых факторов на зависимую переменную определяли при помощи F-критерия однофакторного дисперсионного анализа. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований уровня провоспалительных (IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, TGF-1β) интерлейкинов в ротовой жидкости у больных ХГП легкой степени тяжести показали существенное количественное нарастание уровней IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα и снижение концентрации IL-4, TGF-1β (таблица, рисунок).

Максимальные сдвиги в концентрации цитокинов наблюдаются у больных с хроническим генерализованным пародонтитом тяжелой степени, хотя и при средней степени тяжести они также статистически значимо выражены, а степень изменения их уровня коррелирует с тяжестью заболевания.

Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг

инфекции эффекторных клеток (нейтрофильных макрофагов), стимулируют их фагоцитарную и бактерицидную активность и индуцируют запуск антиген-специфического иммунного ответа, что в совокупности способствует элиминации патогена. Однако дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов — увеличение содержания IL-1 β и IL-8, являющихся хемокинами на фоне снижения уровня IL-4 и IL-10, — приводит к неизбежному прогрессированию воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. Установленная корреляционная связь концентрации IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF α от тяжести повреждения тканей пародонта представлена для IL-1 β как обратная средняя зависимость ($r = -0,22$; $p = 0,08$); для IL-6 — как прямая средняя зависимость ($r = 0,43$; $p \leq 0,001$); для IL-8 — как прямая средняя зависимость ($r = 0,45$; $p \leq 0,001$) и для TNF α — как сильная прямая корреляционная связь ($r = 0,85$; $p \leq 0,001$).

Содержание IL-10, являющегося ингибитором IL-1 β и IL-8, снижается. Данный факт отражает одновременный запуск воспалительной реакции и механизмов репарации. По-видимому, повреждение тканей пародонта, а также процессы самоочищения

полости рта приводят к активации воспалительного процесса на уровне зубодесневого соединения, в результате иммунные клетки, как нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, мононуклеарные фагоциты, концентрируются в очаге поражения, а их активация вызывает усиление синтеза интерлейкинов. Лимфоциты как участники иммунных реакций на уровне зубодесневого соединения активируют Th $_1$ -иммунный ответ, однако недостаточная продукция IL-10 снижает антиинфекционную защиту, что приводит к обострению заболеваний пародонта.

На основании сказанного выше можно сделать вывод, что среди работников ЗАО «Опытный завод Нефтехим» выявлен статистически значимый дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Изменения состояния в статусе цитокинов позволили определить информативные критерии, обладающие прогнатической ценностью в ротовой жидкости, способствующие купированию воспалительных процессов. Выявленные изменения свидетельствуют о срыве адаптационных процессов и развитии клинических симптомов заболевания пародонта.

Литература

1. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — Санкт-Петербург, 2008.
2. Биохимические и патофизиологические маркеры химического воздействия на организм, их информативность и диагностическое значение / Р. И. Сабитова, Е. Д. Кравец, В. М. Самсонов, Д. Ф. Шакиров [и др.] // Клин. лаб. диаг. — 2016. — Т. 61, № 1. — С. 21–24.
3. Оценка состояния неспецифической защиты организма рабочих при воздействии токсических факторов производства химии и нефтехимии / Р. И. Сабитова, Е. Д. Кравец, Э. Ф. Галиуллина, Д. Ф. Шакиров, Ф. Х. Камилов, Р. Т. Буляков, В. М. Самсонов, Д. А. Еникеев // Казан, мед. журнал. — 2016. — Т. 97, № 5. — С. 784–792.
4. Леус, П. А. Смешанная слюна (состав, свойства, функции) / П. А. Леус, О. С. Троцкая, С. С. Лобко, Л. И. Палий. — Минск, 2004.
5. Состояние полости рта и информативно-критериальные маркеры ротовой жидкостей для выявления патологии пародонта у рабочих нефтехимического производства и резинотехнической промышленности / Р. И. Сабитова, Э. Ф. Галиуллина, Р. Т. Буляков, Д. Ф. Шакиров // Зубаировские чтения: новое в коагулологии. Медицинская биохимия: достижения и перспективы : сб. научных статей Росс, научно-практ. конф. — Казань, 2015. — С. 95–101.

References

1. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny. SPb, 2008.
2. Sabitova R.I., Kravec E.D., Samsonov V.M., Shakirov D.F. et al. [Biohimicheskie i patofiziologicheskie markjory himicheskogo vozdeystviya na organizm, ih informativnost' i diagnosticheskoe znachenie]. Klin. lab. Diag, 2016, vol. 61, no. 1, pp. 21–24.
3. Sabitova R.I., Kravec E.D., Galiullina Je.F., Shakirov D.F. et al. [Ocenka sostojanija nespecificheskoj zashhity organizma rabochih pri vozdeystvii toksicheskikh faktorov proizvodstva himii i neftehimii]. Kazan, med. Zhurnal, 2016, vol. 97, no. 5, pp. 784–792.
4. Leus P.A., Trockaja O.S., Lobko S.S., Palij L.I. Smeshannaja sljuna (sostav, svojstva, funkicii). Minsk, 2004.
5. Sabitova R.I., Galiullina Je.F., Buljakov R.T., Shakirov D.F. [Sostojanie polosti rta i informativno-kriterial'nye markjory rotovoj zhidkостей dlja vyjavlenija patologii parodonta u rabochih neftehimicheskogo proizvodstva i rezinotekhnicheskoy promyshlennosti]. Zubairovskie chteniya: novoe v koagulologii. Medicinskaja biokhimiya: dostizheniya i perspektivy. Sb. nauchnyh statej Ross, nauchno-prakt. Konf, Kazan', 2015, pp. 95–101.

Авторы:

Регина Игоревна САБИТОВА
врач-стоматолог-пародонтолог АУЗ «Республиканская стоматологическая поликлиника», г. Уфа, Российская Федерация
regina_sabitova88@mail.ru
Миляуша Фаузиевна КАБИРОВА
д. м. н., профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация kabirova_milya@list.ru
Дамир Фаизович ШАКИРОВ
д. м. н., профессор кафедры общей гигиены с экологией с курсом гигиенических дисциплин, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация

Authors:

Regina I. Sabitova dentist-periodontist, AUZ Republic Dental Clinic, Ufa, Russian Federation, regina_sabitova88@mail.ru
Milyausha F. Kabirova doctor of medical Sciences, Professor of the Department of therapeutic dentistry of the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation, kabirova_milya@list.ru
Damir F. Shakirov doctor of medical Sciences, Professor of the Department of General hygiene of environment with the course of hygienic disciplines of the Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Поступила 18.10.2017 Received
Принята к печати 16.11.2017 Accepted