

УДК 616.31 – 008.8 – 006.04 – 002.4

**ХАРАКТЕР ЗМІН РІВНЯ ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН – α
ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ – 10 У РОТОВІЙ РІДИНІ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ**
Н.В. Іленко, Т.О. Петрушанко, Т.В. Мамонтова

Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»

Резюме

Приведены результаты исследования концентрации фактора некроза опухоли - α и интерлейкина-10 в ротовой жидкости ВИЧ-инфицированных. Установлено, что уровень концентрации провоспалительного цитокина ФНО- α в ротовой жидкости ВИЧ-инфицированных высокий. Обнаружена тенденция к снижению уровня концентрации данного биомаркера в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции. Уровень концентрации ИЛ-10 в ротовой жидкости существенно не изменен, но выявлен иммунный дисбаланс, который может быть связан с окклюзией иммунопатогенетических механизмов развития ВИЧ и оппортунистических инфекций.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ротовая жидкость, заболевания пародонта, фактор некроза опухоли – α , интерлейкин -10.

Summary

The article describes the results of tumor necrosis factor - α (TNF- α) and interleukin 10 (IL-10) concentration study in oral liquid of HIV-infected patients with periodontal diseases. High concentration of pro-inflammatory cytokine TNF- α in oral liquid of HIV-infected persons has been fixed. The concentration of TNF- α tends to reduce with the stage of HIV-infection. The IL-10 level in oral liquid didn't change significantly, while the immune misbalance has been revealed. It can be associated with the occlusion of immune pathogenic mechanisms of HIV-infection and opportunistic infection development.

Key words: HIV-infection, oral liquid, periodontal diseases, tumor necrosis factor - α , interleukin -10.

Література

1. Бургонский В.Г. Лекция: СПИД в аспекте стоматологического приема / В.Г. Бургонский // Современная стоматология. – 2002. – №4. – С.108-112.
2. Особенности стоматологического статуса у ВИЧ-позитивных пациентов / С.К. Суржанский, Е.К. Трофимец, Г.Ю. Агафонова [и др.] // Вісник стоматології. – 2003. – №3. – С. 15-17.
3. Бугорков И.В. Распространенность и особенности течения катарального гингивита и пародонтита у ВИЧ-инфицированных / И.В. Бугорков // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т. 2, вип. 2. – С.52-53.
4. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД): проявления в полости рта / [Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко, А.Ф. Несин, Ж.И. Рахний] // Стоматолог. – 2000. – №12. – С.33-36.
5. McKaig R.G. Factors associated with periodontitis in an HIV-infected southeast USA study / [R.G. McKaig, L.L. Patton, J.S. Thomas, R.P. Strauss] // Oral Dis. – 2000. – №6. – P. 158-165.
6. Зубова С.Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей α и трансформирующего фактора роста β в процессе ответа макрофага на активацию / С.Г. Зубова, В.Б. Окулов // Иммунология. – 2001. – №5. – С.18-22.
7. Степанова Н.М. Роль TNF α та ІЛ-1 β у прогресуванні хронічного пієлонефриту / Н.М. Степанова // Імунологія та алергологія. – 2005. – №3. – С.9-12.
8. Лебедев К.А. Иммуная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 443 с.

9. Змушко Е.И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. – СПб: Питер, 2001. – 576 с.
10. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / Под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 651 с.
11. Физиологическая функция фактора некроза опухолей и лимфотоксина, продуцируемых отдельными типами клеток иммунной системы – макрофагами, гранулоцитами, лимфоцитами / [С.А. Недоспасов, А.В. Туманов, С.И. Гривенников, Д.В. Купраш] // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т.5, №1. – С. 8.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М., 1998. – 459 с.
13. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, Маринкин В.И. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. – 432 с.
14. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 с.
15. Чайковська І.В. Методика підготовки проб слини для визначення фактору некрозу пухлини альфа та інтерлейкіну- β / І.В. Чайковська, О.С. Прилуцький, Е.А. Майлян // Імунологія та алергологія. – 2005. – №3. – С.45-50.
16. Попова М.А. Цитокиновая активность ротовой жидкости при иммунокорректирующей терапии хронического катарального гингивита / М.А. Попова, А.Г. Логинов, М.С. Ветошкина // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т.9, №1. – С. 127.
17. The Association Between Gingival Crevicula Fluid TGF- β 1 Levels and Periodontal Status in HIV-1 Patients / [Т. Alpagot, К.Конопка,

M. Bhattacharyya, S. Gebremedhin] // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, №1. – P. 123-130.

18. Ino T. Role of saliva tumor necrosis factor alpha in HIV-positive patients with oral manifestations / [T. Ino, A. Tada, A. Tominaga, Y. Komori]// Int. J. STD AIDS.– 2007. – №18 (8). – P. 565-569.

19. Вереvщиков В.К. Цитокиновый профиль при микст-инфекции ВИЧ и вирусами гемоконтактных гепатитов / /В.К. Вереvщиков, В.М. Борзунов // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т.9, №3. – С.300.

20. Цитокин-продуцирующая способность мононуклеаров при хронических вирусных гепатитах «В» и «С» / В.В. Новицкий, Е.В. Белобородова, Н.В. Рязанцева [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2005. – Т.6, №2. – С.257.

Історичний досвід показує, що людство постійно стикається з новими збудниками або їх генетичними варіантами, внаслідок чого мільйони людей залишаються незахищеними, не здатними відбивати атаку мікроорганізмів чи вірусів. Тоді виникає епідемія. Але навряд чи це можна порівняти з пандемією ВІЛ/СНІДу. Ураховуючи надзвичайно складну ситуацію з проблеми ВІЛ-інфекції та СНІДу, як із соціальної, так із медичної точки зору, важливими є відчайдушна боротьба з розповсюдженням епідемії та запобігання новим випадкам інфікування. Це безпосередньо стосується лікарів-стоматологів через призму двох диспозицій. По-перше, згідно з даними Американської Асоціації Дантистів (АДА), лікарі-стоматологи займають друге місце серед медичних спеціалістів щодо небезпеки інфікування СНІДом [1]. По-друге, стоматологічна патологія у ВІЛ-позитивних пацієнтів виявляється в 100% [2].

ВІЛ-асоційований пародонтит зазвичай характеризується тяжким, стійким та тривалим перебігом, швидко розповсюджується на більшу

частину ясенного краю, кісткова резорбція швидко прогресує, виникає резистентність до традиційних методів лікування [3-5].

З огляду на сучасні уявлення щодо реалізації запалення, що базуються на цитокиновій теорії [6,7], важливим є додаткове та поглиблене вивчення деяких показників імунного статусу порожнини рота при ВІЛ-асоційованих пародонтопатологіях.

Відомо, що значна кількість цитокінів та їхніх рецепторів синтезуються і секретуються різними типами клітин, у тому числі й клітинами імунної системи. У зв'язку з цим зміни в продукції та сироватковому або тканинному вмісті більшості цитокінів первинно можуть бути пов'язані зі змінами функціональної активності не лише клітин імунної системи, а й інших органів та систем. Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) завдяки потенційним імуносупресивним та протизапальним властивостям, широко розповсюдженій експресії в багатьох типах клітин відіграє важливу роль при багатьох патологічних процесах, у тому числі при запаленні. Цей біомаркер може інгібувати антимікробну відповідь на ранніх стадіях запалення, але захищає організм від гіперзапалення й ушкодження тканин, викликаних механізмами захисту від інфекцій [8-10]. Фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) належить до протизапальних цитокінів і є важливим низькомолекулярним медіатором міжклітинних взаємодій. ФНП- α відіграє різноманітну і суттєву роль як у захисних функціях організму, так і в розвитку і підтриманні функціональної організації лімфоїдних органів, необхідної для оптимальної імунної відповіді. Відомо, що фізіологічна функція ФНП- α може бути позитивною (захисною) та негативною (руйнівною). Остання проявляється в ряді випадків тяжкого запалення та аутоімунних захворювань [7-9,11]. З огляду на вищевикладене можна припустити, що зміни рівня концентрації ФНП- α та ІЛ-10 у ротовій рідині ВІЛ-інфікованих можуть впливати на темпи прогресування патологічних процесів у порожнині рота.

Метою нашого дослідження стало дослідження рівня ІЛ-10 та ФНП- α у ротовій рідині ВІЛ-інфікованих осіб.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 37 ВІЛ-інфікованих осіб віком 23-46 років, більшість із яких (24 пацієнти, або 64,9%) мають III стадію ВІЛ-інфекції. Групу контролю склали 8 осіб віком 26-46 років, що не інфіковані ВІЛ. Вони не мали особливостей побутового та трудового анамнезу. Клінічне обстеження пацієнтів проводилося на базі Полтавського обласного Центру профілактики та боротьби зі СНІДом, Полтавської обласної клінічної стоматологічної поліклініки та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГЮРПФ) протягом 2011 – 2012 рр.

Перед початком дослідження отримано дозвіл від комісії з питань біомедичної етики вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія».

Діагноз основної хвороби встановлював лікар-інфекціоніст відповідно до клініко-діагностичних та епідеміологічних критеріїв. Підтверджували діагноз імунологічними методами на основі затверджених стратегій лабораторної діагностики ВІЛ в Україні. Стоматологічний діагноз установлювали відповідно до клінічних та лабораторних критеріїв.

Про- і протизапальну відповіді вивчали шляхом визначення основних біомаркерів – ФНП- α та ІЛ-10 згідно з протоколами фірми-виробника за допомогою імуноферментного аналізу (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми «STATISTICA 7.0» («StatSoft», США). Після перевірки характеру розподілу дані представлені у вигляді середніх (M) із помилкою репрезентативності (m). Для визначення достовірності різниці між групами

зіставлення використані критерії Ст'юдента (t), Крускала-Уолліса (H). Різницю вважали вірогідною при ймовірності помилки $p < 0,05$ [12-14].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз стану тканин пародонта у ВІЛ-інфікованих дозволив виявити, що поширеність хвороб пародонта в обстежених осіб склала 100%. При цьому гінгівіт зустрічався в 4,76% випадків, а пародонтит – у 95,24%. Усі випадки пародонтиту за поширеністю припали на генералізовану форму, а за перебігом – на хронічну. За ступенем тяжкості початковий ступінь діагностовано в 9,52% випадків, I ступінь тяжкості – в 33,3%, II ступінь – у 42,48%, III ступінь – у 9,52% випадків. Серед гінгівітів, як самостійних, так і симптоматичних, найчастіше зустрічалася катаральна форма (85,71% спостережень). Гіпертрофічну форму гінгівіту виявлено в 14,29% ВІЛ-інфікованих. Виразковий гінгівіт не був виявлений у жодного обстеженого.

У контрольній групі осіб, які не інфіковані ВІЛ, поширеність хвороб тканин пародонта склала 86,67%. При цьому папіліт діагностовано в 7,69% випадків, гінгівіт – у 46,15%, пародонтит – у 38,46% спостережень. У всіх випадках пародонтиту поширеність процесу була генералізованою, а форма перебігу - хронічна. Початковий ступінь тяжкості зустрічався в 15,38% випадків, I ступінь – у 23,08%, II ступінь – у 7,69%. III ступеня тяжкості генералізованого пародонтиту в групі контролю діагностовано не було. Серед гінгівітів, як самостійних, так і симптоматичних, виявлено винятково катаральну форму.

У ході дослідження ротової рідини обстежених отримані такі результати: в дослідній групі середнє значення прозапального цитокіну ФНП- α дорівнювало $11,15 \pm 1,42$ пг/мл, а в контрольній групі - $2,41 \pm 0,38$ пг/мл ($p < 0,05$). Слід зазначити, що норма цього біомаркеру в ротовій рідині здорових осіб складає $0,8 \pm 0,4$ пг/мл [15]. Отже, рівень концентрації

ФНП- α підвищується приблизно в 3 рази на фоні пародонтопатології. Ці дані збігаються з дослідженнями російських фахівців [16].

При хворобах тканин пародонта та супутній ВІЛ-інфекції рівень концентрації ФНП- α підвищується майже в 14 разів. Отримані результати збігаються з даними іноземних учених про підвищений рівень ФНП на фоні ВІЛ [17,18]. Крім того, Alragot T., Koporka K. визнають високий рівень ФНП- α в ротовій рідині пацієнтів зі статусом ВІЛ достовірним прогностичним критерієм прогресування пародонтальної деструкції [17].

Розрахунок показника рівня концентрації ФНП- α у групі ВІЛ-інфікованих осіб залежно від клінічної стадії основної хвороби виявив тенденцію до зниження рівня концентрації цього прозапального цитокіну залежно від стадії ВІЛ-інфекції. У осіб із I стадією ВІЛ рівень концентрації ФНП- α в ротовій рідині становить $16,32 \pm 1,12$, у осіб із II стадією ВІЛ – $11,4 \pm 2,78$, а на III стадії ВІЛ – $9,04 \pm 0,32$. Отже, на початкових стадіях розвитку ВІЛ-інфекції рівень ФНП- α в ротовій рідині максимальний і знижується з розвитком інфекційного процесу, що може свідчити про зниження імунного захисту.

Середнє значення концентрації ІЛ-10 у ротовій рідині для ВІЛ-інфікованих осіб склало $19,36 \pm 7,68$, а для осіб без статусу ВІЛ – $23,43 \pm 20,74$ ($p < 0,05$). Отже, рівень концентрації ІЛ-10 у ротовій рідині змінюється незначно, але демонструє великий розкид отриманих даних. Це може бути пов'язано з оклюзією імунопатогенетичних механізмів розвитку ВІЛ-інфекції та ко-інфекцій. Відомі дані про достовірне посилення продукування ІЛ-10 у пацієнтів із вірусними гепатитами «В» і «С» та про поглиблення імунного дисбалансу при мікст-інфікуванні ВІЛ [19,20]. Оскільки в дослідній групі майже всі обстежувані в анамнезі мають опортуністичні інфекції, в тому числі 8 (21,6%) осіб із гепатитами «В» та «С», можна припустити, що має місце дисбаланс імунної відповіді.

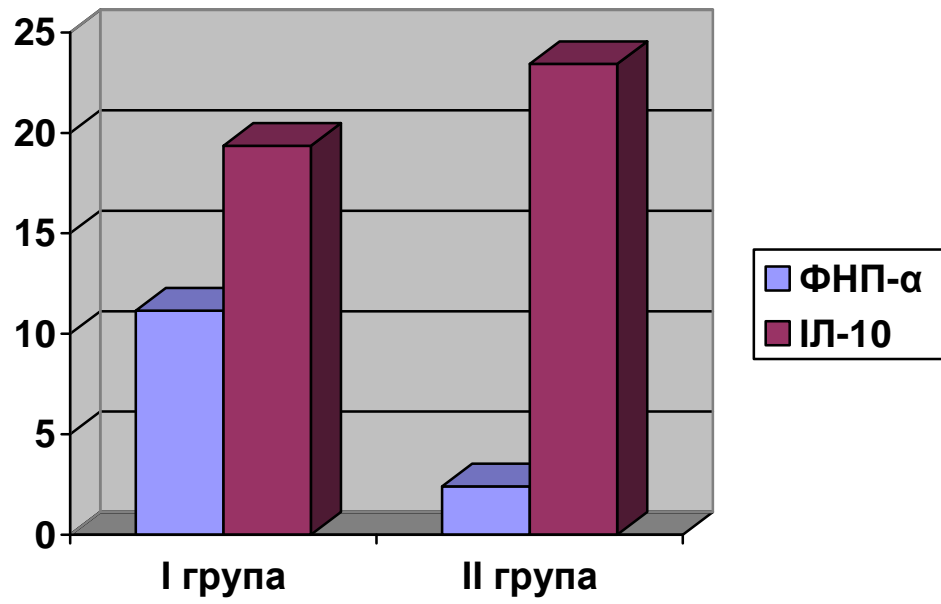
Результати дослідження графічно зображені на рис. 1.

Висновки

ВІЛ-інфекція поліфакторно діє на організм людини, в тому числі на імунні та біохімічні процеси в порожнині рота. Ось чому у вивченні імунопатогенезу розвитку ВІЛ-асоційованих пародонтопатологій необхідно враховувати зміну рівня концентрації біомаркерів у ротовій рідині – ФНП- α та ІЛ-10. Установлено, що рівень концентрації ФНП- α в ротовій рідині ВІЛ-інфікованих осіб високий. Спостерігається тенденція до зниження рівня концентрації цього біомаркеру залежно від стадії ВІЛ-інфекції. Рівень концентрації ІЛ-10 у ротовій рідині суттєво не змінений, але виявлений імунний дисбаланс, що може бути пов'язаний з оклюзією імунопатогенетичних механізмів розвитку ВІЛ та ко-інфекцій.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення рівня цитокінів із метою прогнозування стадій захворювання тканин пародонта.



* - $p < 0,05$

Рис. 1. Зміни цитокінів ФНП-α та ІЛ-10 у ротовій рідині осіб досліджуваних груп (І група – ВІЛ-інфіковані особи, ІІ група – особи без статусу ВІЛ)