

УДК 616.316-002-07:616-008.8:616-006-091.818

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ В СЛЮННОМ СЕКРЕТЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ СИАЛОДОХОИТОМ

© А.С. Алейников, И.В. Гайдук, Л.Т. Лякина, А.М. Панин

Ключевые слова: слюнный секрет; протоковый сиаладенит; TNF- α ; ИЛ-6; ММП-2; ММП-9.

Провели лечение 24 пациентов с обострением хронического сиалодохита. Острые воспалительные явления купировали при проведении стандартной комплексной терапии, после стихания обострения проводили забор слюнного секрета. Иммуноферментным методом исследовано содержание TNF- α , ИЛ-6, ММП-2, ММП-9 в слюнном секрете околоушной слюнной железы больных хроническим протоковым сиаладенитом. Обнаружено достоверное сочетанное увеличение уровней TNF- α и ИЛ-6 в слюнном секрете пациентов. Уровень ИЛ-6 достоверно взаимосвязан со стадией заболевания, клиническим характером воспалительного процесса.

Хронический сиаладенит – воспалительное заболевание слюнной железы. Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены [1–2]. Клинические признаки хронического сиалодохита: незаметное начало (клиническая манифестация обычно после 40 лет), периодические обострения воспаления, длительное (десятилетиями) течение процесса [3].

В патогенетических механизмах сиаладенитов особое внимание исследователи уделяют изучению секреции различных молекулярно-биологических маркеров, которые сопровождают хронический воспалительный процесс, в частности, цитокинам – группе белков и пептидов, которые синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток. Важную роль играют такие цитокины, как фактор некроза опухолей- α (TNF- α) [4–6], ИЛ-1 β – медиатор острого и хронического воспаления [7] и ИЛ-8, основной функцией которого является обеспечение хемотаксиса в зону воспаления различных типов клеток: нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, Т-лимфоцитов. Известно, что ИЛ-8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывает экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов. ИЛ-8 продуцируют макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки и фибробласты [8]. Еще одним молекулярным фактором, который изучали при хронических сиаладенитах, является онкостатин М – цитокин плейотропного действия, который принадлежит к группе ИЛ-6 [9]. У больных хроническим сиаладенитом отмечен повышенный уровень онкостатина М в клетках эпителия протоков слюнной железы, а также в воспалительном инфильтрате. Выявлена гиперэкспрессия этого маркера при хроническом сиаладените, что позволяет предположить возможное вовлечение онкостатина М в патологический процесс при данном заболевании. Однако остается неизвестной роль онкостатина М в нормальной слюнной железе [10].

Секреция цитокинов при воспалении происходит последовательно: сначала интенсивно выделяется TNF- α , затем ИЛ-1, позже ИЛ-6 [11–12]. Повышение уровней TNF- α и ИЛ-6, одних из важнейших медиаторов острой фазы воспаления как реакции организма на

повреждение ткани, отмечается при многих травматических, хирургических, аутоиммунных заболеваниях.

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение уровней TNF- α , ИЛ-6, ММП-2, ММП-9 в слюнном секрете околоушной слюнной железы больных хроническим протоковым сиаладенитом с учетом основных клинико-лабораторных показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 24 пациента в возрасте от 26 до 67 лет (женщин – 20, мужчин – 4) с хроническим сиалодохитом и 20 практически здоровых людей соответствующего возраста.

У всех пациентов исследуемой группы в анамнезе выявлялось обострение хронического воспалительного процесса в виде одностороннего болезненного увеличения околоушной слюнной железы и выделением гноя из выводного протока. Острые воспалительные явления купировались при проведении стандартной комплексной терапии. После стихания воспалительных явлений проводили сиалометрию при помощи капсулы Лешли–Ющенко–Красногорского. Слюнной секрет собирали в градуированную пробирку, которую затем помещали в контейнер со льдом и в течение двух часов доставляли в лабораторию для биохимического исследования.

В лаборатории слюнный секрет разливали на аликвоты по 1 мл, замораживали и хранили при -70°C до исследования. Определение концентрации TNF- α , ИЛ-6, ММП-2, ММП-9 в слюнном секрете проводили в лаборатории клинической биохимии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» методом ELISA наборами реактивов фирм «Invitrogen» (США) и «R&D Systems» (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование включены пациенты, у которых на сиалограмме выявляли расширение протоковой системы различной степени выраженности, что указывало на наличие хронического сиаладенита. Стадии устанавли-

вали на основании классификации И.Ф. Ромачевой, В.В. Афанасьева, А.Н. Морозова: в начальной стадии расширение главного выводного протока составило $0,24 \pm 0,07$ см, в клинически выраженной стадии – $0,34 \pm 0,03$ см и в поздней стадии – $0,55 \pm 0,09$ см.

Наиболее низкие значения сиалометрии наблюдали при начальной стадии хронического протокового сиаладенита. В группе больных преобладала 2 степень гипосаливации. В контрольной группе все показатели были в пределах нормы и в среднем составили 4 мл.

Содержания ИЛ-6, ММП-2 обнаружены во всех контрольных образцах секрета и не превышали 2,6 пг/мл, 0,7 нг/мл соответственно. TNF- α и ММП-9 были равны нулю, данные показатели мы принимали за норму.

Следует отметить, что наибольшая частота обнаружения высоких значений TNF- α – 0,54–1392 пг/мл (33 %), ИЛ-6 – 2,6–683,3 пг/мл (50 %), ММП-2 – 0,7–5,0 нг/мл (49 %), ММП-9 – 0–854 пг/мл (33 %) отмечена при наличии клинических признаков: периодического припухания околоушной слюнной железы, солоноватого привкуса, характер секрета – мутный с включениями.

В группе больных значения сиалометрии и содержание TNF- α , ИЛ-6 были связаны обратной достоверной корреляционной зависимостью. Меньшему объему секреторируемой слюны соответствовали большие значения цитокинов.

Таким образом, почти в половине образцов слюны больных хроническим протоковым сиаладенитом уровни маркеров достоверно превышали таковые в контроле.

Представленные результаты исследования свидетельствуют о том, что секреция биохимических маркеров ИЛ-6, TNF- α и ММП-2 в слюнном секрете околоушной слюнной железы характеризует состояние пациента с хроническим протоковым сиаладенитом. Маркеры ИЛ-6, TNF- α , ММП-2 и ММП-9 обладают прогностической ценностью, что указывает на возможность использования этих факторов в клинической практике как дополнительных маркеров в мониторинге клинического течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В.В. Слюнные железы. Болезни и травмы. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2012. С. 103-163.
2. Ромачева И.Ф., Юдин Л.А., Морозов А.Н. Заболевания и повреждения слюнных желез. М.: Медицина, 1987. 240 с.

Алейников Александр Сергеевич, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация, аспирант, кафедра хирургии полости рта, e-mail: Koster1985@rambler.ru

Aleinikov Aleksander Sergejevich, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation, Post-graduate Student, Surgery of Mouth Department, e-mail: Koster1985@rambler.ru

Гайдук Игорь Викторович, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии полости рта, e-mail: Koster1985@rambler.ru

Gaiduk Igor Viktorovich, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation, Candidate of Medicine, Associate Professor of Surgery of Mouth Department, e-mail: Koster1985@rambler.ru

Лякина Любовь Тимофеевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, e-mail: Koster1985@rambler.ru

3. Панин А.М., Гайдук И.В. Хирургическая стоматология. Воспалительные и дистрофические заболевания слюнных желез. М.: Литература, 2011. С. 126-143.
4. Wang Y., Shmyra A., Africa C., Warholc C., McArthur C. Activation of the extrinsic apoptotic pathway by TNF-alpha in human salivary gland (HSG) cells in vitro, suggests a role for the TNF receptor (TNF-R) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in Sjogren's syndrome-associated autoimmune sialadenitis // Arch. Oral. Biol. 2009. V. 54. № 11. P. 986-996.
5. Matsumura R., Umeyama K., Kagami M., Tomioka H., Tanabe E., Sugiyama T., Sueishi M., Kayagaki N., Yagita H., Okumura K. Expression of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) on infiltrating cells and of TRAIL receptors on salivary glands in patients with Sjogren's syndrome // Clin. Exp. Rheumatol. 2002. V. 20. № 6. P. 791-798.
6. Yamakawa M., Weinstein R., Tsuji T., McBride J., Wong D.T., Login G.R. Age-related alterations in IL-1beta, TNF-alpha, and IL-6 concentrations in parotid acinar cells from BALB/c and non-obese diabetic mice // J. Histochem. Cytochem. 2000. V. 48. № 8. P. 1033-1042.
7. Tsuneyama K., Saito K., Ruebner B.H., Konishi I., Nakanuma Y., Gershwin M.E. Immunological similarities between primary sclerosing cholangitis and chronic sclerosing sialadenitis: report of the overlapping of these two autoimmune diseases // Dig. Dis. Sci. 2000. V. 45. P. 366-372.
8. Baggiolini M., Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine // FEBS Lett. 1992. V. 307. № 1. P. 97-101.
9. Tanaka M., Miyajima A. Oncostatin M, a multifunctional cytokine // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 2003. V. 149. P. 39-52.
10. Lee H.M., Cho J.G., Kang H.J., Chae S.W., Hwang S.J., Jung K.Y., Woo J.S. Expression of oncostatin M in chronic obstructive sialadenitis of the submandibular gland // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2008. V. 117. № 5. P. 347-352.
11. Cauli A., Yanni G., Pitzalis C., Challacombe S., Panayi G.S. Cytokine and adhesion molecule expression in the minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and chronic sialoadenitis // Ann. Rheum. Dis. 1995. V. 54. № 3. P. 209-215.
12. Wong D.T. Salivary Diagnostics. N. J.: Wiley-Blackwell, 2008. P. 167-174.

Поступила в редакцию 14 января 2015 г.

Aleinikov A.S., Gaiduk I.V., Lyakina L.T., Panin A.M. PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE SALIVA SECRETION OF PATIENTS WITH CHRONIC SIALODOXIT

24 patients with exacerbation of chronic ductal sialadenitis underwent standard anti-inflammatory complex therapy, and after abatement of acute inflammation salivary fluid was collected. TNF- α , IL-6, MMP-2, MMP-9 content in parotid gland salivary fluid was measured by ELISA techniques. Highly significant concordant increase of TNF- α and IL-6 levels was found in saliva. IL-6 level was significantly positively associated with disease stage and clinical character of inflammatory process.

Key words: saliva secretion; ductal sialadenitis; TNF- α ; IL-6; MMP-2; MMP-9.

Lyakina Lubov Timofeevna, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation, Candidate of Biology, Senior Scientific Worker Laboratory of Clinical Biochemistry, e-mail: Koster1985@rambler.ru

Панин Андрей Михайлович, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии полости рта, e-mail: Koster1985@rambler.ru

Panin Andrey Mikhailovich, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Surgery of Mouth Department, e-mail: Koster1985@rambler.ru