

**Ф. Н. ГИЛЬМИЯРОВА
В. М. РАДОМСКАЯ
Э. М. ГИЛЬМИЯРОВ
И. А. ЗУБОВА
А. В. БАБИЧЕВ
Ю. А. ШУХОРОВА
К. И. КОЛЕСОВА
М. В. КОРАБЛЁВА
Е. А. САЗОНОВА
Е. С. ГОЛОВИНА
О. А. ДОЛГОВА**

Самарский государственный
медицинский университет
Клиника доктора Савченко,
г. Самара

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Установлено, что для диагностики состояния соединительной ткани в качестве маркеров может использоваться определение антител к глиадину и транглутаминазе: выявлена ассоциированность уровня иммуноглобулинов классов А и G к транглутаминазе и глиадину в крови и ротовой жидкости с определенной группой крови АВ0-системы. У больных пародонтитом содержание иммуноглобулина А к транглутаминазе наиболее высокое при А (II) группе крови, минимальное — при АВ (IV) группе. В ротовой жидкости этих пациентов обнаружены иммуноглобулины А и G к глиадину, отсутствующие у здоровых. Дополнительная градация данных лабораторного исследования по групповой принадлежности при этом может способствовать индивидуализации оценки показателей метаболизма.

Ключевые слова: соединительная ткань, иммуноглобулины, транглутаминаза, глиадин, группа крови.

В настоящее время наблюдается значительное учащение врожденных коллагенопатий, остеопороза, ревматических заболеваний и других патологических состояний соединительной ткани [1]. Агрессивные средовые и алиментарные факторы, рост иммунодефицитных состояний отрицательно воздействуют на гомеостаз и служат предпосылкой для развития в соединительной ткани воспалительно-деструктивных процессов. Именно поэтому необходим адекватный контроль над состоянием метаболических процессов, протекающих в различных ее видах. В связи с этим представляет интерес разработка новых биохимических маркеров для диагностики и прогнозирования нарушений обмена биополимеров соединительной ткани, реализующих индивидуальный подход к оценке ее состояния.

Цель работы — определение антител классов А и G к тканевой транглутаминазе и глиадину у больных хроническим генерализованным пародонтитом с учетом групповой принадлежности крови.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 216 человек, из которых были сформированы две клинические группы:

практически здоровых ($n=127$; мужчин — 38 %, женщин — 62 %; средний возраст $24\pm 2,5$ года) и больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести ($n=89$; мужчин — 28 %, женщин — 72 %, средний возраст $39\pm 2,8$ лет). Материалом для исследования служили венозная кровь и ротовая жидкость.

В крови, взятой утром натощак из локтевой вены, а также в ротовой жидкости методом иммуноферментного анализа определяли относительное содержание иммуноглобулинов классов А и G к транглутаминазе и глиадину с помощью иммуноферментного комплекса, состоящего из вошера «Проплан» (Picon, Россия), шейкера Elmi Sky Line (Эстония) и спектрофотометра «Униплан» (Picon, Россия). В качестве диагностических тест-систем использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия): «IgA-транглутаминаза-ИФА-Бест», «IgG-транглутаминаза-ИФА-Бест», «IgA-Глиадин-ИФА-Бест» и «IgG-Глиадин-ИФА-Бест», «ХеликоБест-антитела» и «Пепсиноген 1-ИФА-Бест». Группы крови по системе АВ0 определяли перекрестным способом и цоликлонами методом прямой агглютинации на плоскости. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью компьютерных программ SPSS 11,5, Statistica 6.0, SPSS 12,0 и Microsoft Excel 2007.

Результаты и их обсуждение

Распределение пациентов по групповой принадлежности крови показало, что у здоровых 0 (I) группа крови встречалась в 33,2 % случаев, А (II) — в 30,7 %, В (III) — в 22,8 %, АВ (IV) — в 13,3 %, у больных пародонитом 0 (I) — в 25,8 %, А (II) — в 43,8 %, В (III) — в 22,4 % и АВ (IV) — в 8,0 % случаев. Таким образом, было выявлено, что у пациентов преобладает А (II) группа крови.

Для выяснения особенностей метаболизма обследуемых лиц в крови и ротовой жидкости определяли антитела классов иммуноглобулинов А и G к глиадину и трансглутаминазе. Аутоантитела представляют собой иммуноглобулины классов G, А и M, специфически связывающиеся с антигенными эпитопами молекул человеческого организма. Получен-

ные данные проанализированы в зависимости от группы крови (табл. 1).

Оценено содержание IgA и IgG к трансглутаминазе в качестве маркера состояния соединительной ткани. Как известно, изоферменты к трансглутаминазе широко представлены в организме [2]. Особую роль фермент играет в стабилизации, обеспечении прочности и непрерывности молекул и структур соединительной ткани, способствуя образованию ковалентной связи между остатком глутамина, лизина и двух молекул фибронектина с коллагеном и другими белками внеклеточного матрикса [3–6]. Установлено, что при хроническом генерализованном пародоните имеется прирост в крови антител класса А и G к трансглутаминазе. Увеличение иммуноглобулинов отражает происходящие структурные изменения полифункционального фермента, что

Таблица 1
Содержание пепсиногена; антител к глиадину, трансглутаминазе классов IgA и IgG ($M \pm m$) в крови клинически здоровых людей и пациентов с хроническим генерализованным пародонитом при различной АВО-принадлежности

Показатели	Обследованные	Генеральная совокупность	Группы крови			
			0 (I)	A (II)	B (III)	AB (IV)
Антитела к глиадину класса IgA, Ед/мл	Здоровые	7,19±1,20	7,74±2,44	5,33±0,90	9,32±3,61	6,48±1,69
	Больные	4,02±0,62	3,93±0,99	3,38±0,47	6,59±2,18	0,87±0,09*
Антитела к глиадину класса IgG, Ед/мл	Здоровые	8,22±1,07	7,28±1,26	7,12±1,51	11,72±3,67	7,11±1,92
	Больные	1,61±0,31	1,74±0,32	1,98±0,64	1,19±0,36	0,33±0,28*
Антитела к трансглутаминазе класса IgA, Ед/мл	Здоровые	5,76±1,56	7,44±3,26	4,58±2,53	7,10±3,65	2,02±0,50
	Больные	6,46±2,78	2,77±0,81	10,08±6,13	4,63±2,25	3,17±1,16
Антитела к трансглутаминазе класса IgG, Ед/мл	Здоровые	1,79±0,14	1,65±0,19	1,61±0,19	2,00±0,42	2,20±0,37
	Больные	2,48±0,29	2,00±0,47	2,14±0,38	3,15±0,61*	3,97±1,99
Содержание пепсиногена, мкг/л	Здоровые	70,87±2,39	69,03±4,28	81,79±3,16	67,91±4,55	58,43±7,66
	Больные	95,06±4,14	98,32±8,03	96,49±6,71	86,79±9,08*	99,77±11,36

Примечание. * — $p < 0,05$

Таблица 2
Содержание антител к глиадину, трансглутаминазе классов IgA и IgG ($M \pm m$) в ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным пародонитом при различной АВО-принадлежности

Показатели	Обследованные	Генеральная совокупность	Группы крови			
			0 (I)	A (II)	B (III)	AB (IV)
Антитела к глиадину класса IgA, Ед/мл	Здоровые	0,31±0,03	0,30±0,03	0,45±0,04	0,30±0,03	0,20±0,02
	Больные	4,40±1,82	2,13±0,74	7,06±4,03*	2,40±0,96	2,37±1,13
Антитела к глиадину класса IgG, Ед/мл	Здоровые	0	0	0	0	0
	Больные	4,20±0,87	4,57±1,23	4,86±1,57	3,54±2,02	1,33±1,08
Антитела к трансглутаминазе класса IgA, Ед/мл	Здоровые	0,13±0,02	0,05±0,006	0,25±0,03	0	0,25±0,02
	Больные	1,22±0,52	2,14±1,67	1,18±0,69	0,49±0,43	0,57±0,37
Антитела к трансглутаминазе класса IgG, Ед/мл	Здоровые	0	0	0	0	0
	Больные	1,87±1,09	0,34±0,10	3,84±2,40	0,31±0,90	0,13±0,06

Примечание. * — $p < 0,05$

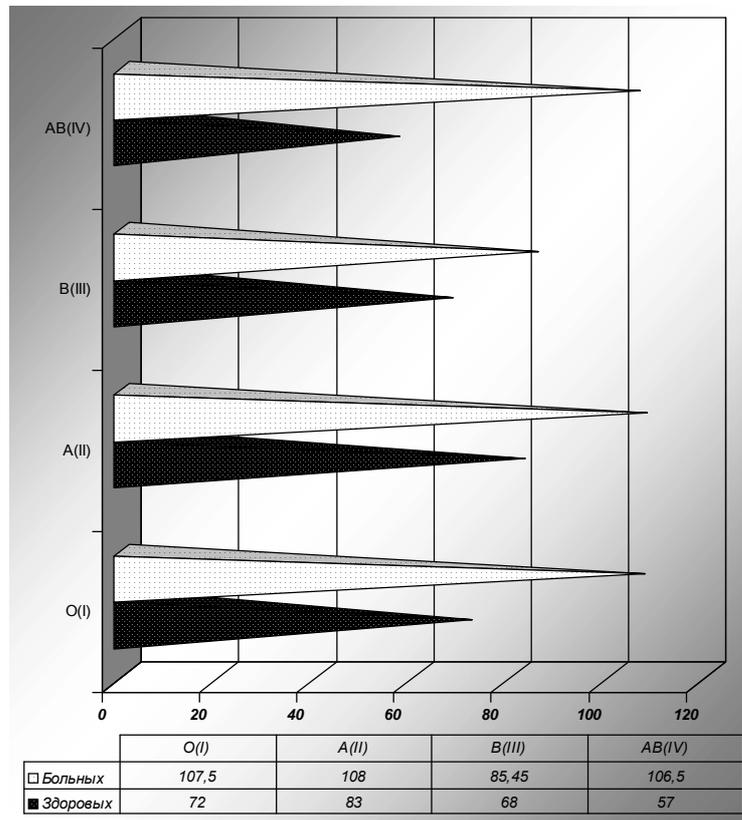


Рис. 1. Содержание пепсиногена (мкг/л) в крови больных пародонтитом с различной групповой принадлежностью

может повреждать соединительную ткань за счет аутоиммунных механизмов. Наиболее высокое содержание IgA к транглутаминазе среди больных A (II) группы крови, минимальное — при O (I) группе. У клинически здоровых лиц в среднем их уровень более низкий, хотя все цифры укладываются в диапазон референтных величин. Распределение по группам крови имеет отличия: самая низкая концентрация IgA у носителей AB (IV) группы, уровень с O (I) и B (III) группами крови выше, чем у обследованных с A (II) группой.

В ротовой жидкости наиболее высокое содержание антител обоих классов к транглутаминазе выявлено у больных с A (II) группой крови на фоне общей тенденции в других группах к снижению данных показателей по сравнению с кровью (табл. 2). Возможно, это отражает наибольшую выраженность повреждения тканей пародонта у данных пациентов, склонных к хроническому течению заболевания. Подтверждением многообразных нарушений при пародонтите явилось обнаружение в ротовой жидкости антител к *Helicobacter pylori* у пациентов с пародонтитом, имеющих A (II) группу крови. Содержание их в крови всех обследованных больных в среднем не отличается от уровня в контроле. Отличия установлены при распределении по групповой принадлежности крови: при пародонтите наибольшее число инфицированных оказалось с A (II) группой — 47,5 %. Очевидно, у данных пациентов выявлена настолько высокая концентрация антител к *Helicobacter pylori* в крови, что гематосаливарный барьер в условиях молекулярных нарушений тканей пародонта становится более проницаемым, и это приводит к появлению антител в ротовой полости.

Известно, что в молекуле глиадина есть участок, ответственный за повреждающее действие, причем

гидролиз глиадина пепсином и панкреатическими пептидазами не устраняет его токсическое действие. Именно за счет этого участка молекулы данного соединения происходит его распознавание как иммунологически активного компонента Т-лимфоцитами, имеющими генетические особенности в виде гетеродимера DQ2, присутствующего у людей с HLA DR5, 7 и 17. Активация таких Т-лимфоцитов сопровождается индукцией клеточных иммунных реакций с реализацией цитокинов, оказывающих как прямой, так и опосредованный цитотоксический эффект [2]. Появление антиглиадиновых антител в настоящее время связывают с обычной иммунной реакцией. Это позволяет объяснить недостаточную специфичность антиглиадиновых антител и частое их обнаружение как у здоровых, так и у лиц, имеющих в анамнезе другие заболевания, такие как диффузный нейродермит, кишечная форма муковисцидоза, синдром раздраженного кишечника, дисахаридазная и мезенхимальная недостаточность, абдоминальная форма псевдотуберкулеза, синдром Марфана или Шегрена, ревматоидный артрит, системный склероз и другие заболевания соединительной ткани.

При исследовании в крови антител к глиадину установлено, что при пародонтите содержание иммуноглобулинов А к данному белку варьирует в широких пределах в отличие от клинически здоровых лиц. Прежде всего, иммуноглобулин А имеет секреторное происхождение, его продуцируют слизистые оболочки, в том числе и ротовой полости. Избыточное образование IgA у пациентов с B (III) группой крови свидетельствует об остром воспалении в слизистой оболочке, причем глиадин выступает в роли провоцирующего фактора. Исследование содержания иммуноглобулинов, специфичных к глиадину, в ротовой жидкости больных в сравнении с данными

по крови, показало, что у всех обследованных лиц с пародонтитом определяются IgA к глиадину, которые обеспечивают, как известно, местный иммунитет непосредственно в ротовой полости.

Иммуноглобулины G к глиадину имеют тенденцию к снижению в крови при пародонтите, причем у пациентов АВ (IV) группы крови отмечен их существенный иммунодефицит по сравнению с группой клинически здоровых лиц. Этот факт свидетельствует о снижении антибактериальной, антивирусной и антиоксидантной защиты организма при хроническом генерализованном пародонтите. Ротовая жидкость при этом пополняется иммуноглобулинами класса G к глиадину, что расценивается как ответная реакция на воспалительно-деструктивный процесс. Известно, что IgG легко проникают через гематосаливарный барьер в полость рта, где дополнительно обеспечивают иммунологическую защиту, отражая вторичный иммунный ответ.

Для выяснения причин белковых нарушений мы оценили в крови показатель, характеризующий протеолитическую активность, и включили в перечень исследований анализ крови на содержание пепсиногена (рис. 1). Примечательно, что и у клинически здоровых лиц, и у больных хроническим генерализованным пародонтитом с В (III) группой в крови содержание пепсиногена наиболее низкое, что препятствует развитию воспаления и деструкции тканей. Пациенты с В (III) группой крови по этому параметру являются наименее уязвимыми, а А (II) группа крови вновь выделяется — в данном случае сочетанно с другими группами — повышением протеолитической активности крови.

Заключение

Для диагностики состояния соединительной ткани в качестве маркеров может использоваться определение антител к глиадину и трансаминазе. Проведенные исследования показали ассоциированность уровня иммуноглобулинов класса А и G к трансаминазе и глиадину в крови и ротовой жидкости с определенной группой крови АВ0-системы. Дополнительная градация данных лабораторного исследования по групповой принадлежности при этом может способствовать индивидуализации оценки показателей метаболизма. По содержанию пепсиногена, антител к *Helicobacter pylori*, глиадину и трансаминазе очевидна интегрированность ротовой жидкости в общеметаболические процессы организма в целом.

Библиографический список

1. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Рос. ассоциация по остеопорозу // Под ред. Л. И. Беневалянской и О. М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 171 с.
2. Парфенов, А. И. Современная концепция, дефиниция и классификация целиакии / А. И. Парфенов, Л. М. Крумс, Е. А. Сабельникова // Материалы V съезда научного общества гастроэнтерологов России. — М.: Анахарсис, 2005. — С. 473–475.
3. Borge, L. Type II transglutaminase expression in rabbit articular chondrocytes in culture: relation with cell differentiation, cell growth, cell adhesion and cell apoptosis / L. Borge, S. Demig-

not, M. Adolphe // Biochim. Biophys. Acta. — 1996. — Vol. 1312, № 2. — P. 117–124.

4. Loss of metal transcription factor-1 suppresses tumor growth through enhanced matrix deposition / Z. A. Haroon [et al.] // FASEB J. — 2004. — Vol. 18, № 11. — P. 1176–1184.

5. Matrix changes induced by transglutaminase 2 lead to inhibition of angiogenesis and tumor growth / R. A. Jones [et al.] // Cell Death Differ. — 2006. — Vol. 13, № 9. — P. 1442–1453.

6. Transglutaminase factor XIIIa in the cartilage of developing avian long bones / M. V. Nurminskaya [et al.] // Dev. Dyn. — 2002. — Vol. 223, № 1. — P. 24–32.

ГИЛЬМИЯРОВА Фрида Насыровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Самарского государственного медицинского университета.

РАДОМСКАЯ Виктория Марковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Самарского государственного медицинского университета.

ГИЛЬМИЯРОВ Эдуард Максимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Самарского государственного медицинского университета.

ЗУБОВА Инна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Самарского государственного медицинского университета.

БАБИЧЕВ Александр Витальевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Самарского государственного медицинского университета.

ШУХОРОВА Юлия Андреевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапевтической стоматологии Самарского государственного медицинского университета.

КОЛЕСОВА Ксения Игоревна, аспирантка кафедры терапевтической стоматологии Самарского государственного медицинского университета.

КОРАБЛЁВА Мария Вячеславовна, клинический ординатор кафедры терапевтической стоматологии Самарского государственного медицинского университета.

САЗОНОВА Екатерина Анатольевна, врач-стоматолог Клиники доктора Кравченко.

ГОЛОВИНА Елена Станиславовна, ассистент кафедры стоматологии Самарского государственного медицинского университета.

ДОЛГОВА Оксана Анатольевна, клинический ординатор кафедры терапевтической стоматологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес для переписки: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

Статья поступила в редакцию 13.07.2011 г.

© Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Э. М. Гильмияров, И. А. Зубова, А. В. Бабичев, Ю. А. Шухорова, К. И. Колесова, М. В. Кораблёва, Е. А. Сазонова, Е. С. Головина, О. А. Долгова