

Г.И. Оскольский, Е.Б. Загородняя, О.А. Лебедко, Г.Г. Обухова, Г.П. Березина

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И ЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ КРАСНОМ ПЛОСКОМ ЛИШАЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

В настоящее время общепризнанное значение в развитии красного плоского лишая (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОПР) придается иммунологической составляющей, лежащей в основе данного заболевания. Обнаружены изменения различных звеньев иммунной системы при исследовании периферической крови, изучены иммунные реакции, протекающие в слизистой больных КПЛ [3-5, 8-10, 12].

Анализируя данные литературы, мы нашли единичные сообщения, касающиеся участия системных иммуноцитоклиновых механизмов в патогенезе КПЛ СОПР [4, 5, 8, 13], что не позволяет с уверенностью подтвердить или исключить патогенетическую роль системных нарушений цитокинового профиля в развитии КПЛ СОПР.

Особенностью местного иммунитета является не только продукция sIgA, но и наличие уникального для каждого органа набора клеточных популяций, продуцирующих определенный спектр цитокинов [6]. Количественное содержание цитокинов в ротовой жидкости подвержено значительным колебаниям, что отражает нестабильность цитокинового статуса местного иммунитета полости рта [2]. Эту чрезвычайную изменчивость интерлейкинового статуса может объяснить высокая чувствительность иммунокомпетентных клеток к меняющимся условиям микро- и макроокружения [6, 11].

В настоящее время накоплен материал по содержанию секреторных иммуноглобулинов, лизоцима, белка, β -лизинов в ротовой жидкости полости рта и изменение их уровней при КПЛ СОПР [7].

Известно, что в основе нарушений иммунного статуса при целом ряде заболеваний лежат дефекты в системе цитокинов — основных регуляторов процессов пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Доказано, что многие проявления хронических воспалительных заболеваний связаны с продукцией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др. В связи с этими данными изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- α и ИФН- γ позволяет получить информацию о функциональной активности иммунокомпетентных клеток и тяжести воспалительного процесса [1]. Вместе с тем, данных по определению цитокинов в ротовой жидкости и изучению их состояния при КПЛ СОПР в доступной нам литературе мы не встретили, и их роль в патогенезе этого заболевания остается открытой.

Поэтому целью настоящего исследования явилось определение профиля провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР для изучения их роли в иммунопатогенезе данного заболевания.

Резюме

Выявлены особенности цитокинового статуса местного иммунитета полости рта при красном плоском лишае слизистой оболочки полости рта. Изменения цитокинового профиля проявляются повышением в ротовой жидкости количественного содержания цитокинов у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. Данные сравнительного анализа между коэффициентами соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов отражают дисбаланс цитокинового профиля полости рта при этом заболевании.

Ключевые слова: красный плоский лишай, слизистая оболочка полости рта, цитокины.

G.I. Oskolskiy, E.B. Zagorodnyay, O.A. Lebedko,
G.G. Obuhova, G.P. Berezina

STATE OF THE LOCAL CYTOKINE STATUS AND ITS PATHOGENETIC SIGNIFICANCE IN LICHEN RUBER PLANUS OF THE ORAL MUCOSA

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The features of the cytokine status of local immunity of the oral cavity with lichen ruber planus of the oral mucosa have been revealed. Changes in cytokine profile demonstrated increase in oral fluid quantification of cytokines in patients with lichen ruber planus of the oral mucosa. This comparative analysis of the coefficients of correlation of proinflammatory and antiinflammatory cytokines, confirms cytokine misbalance the oral cavity.

Key words: lichen ruber planus, oral mucosa, cytokine.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 66 больных КПЛ СОПР (18 мужчин и 48 женщин — 27,2 и 72,7% соответственно), средний возраст — 54,2 $\pm$ 1,04 г. Длительность заболевания составила от 3 мес. до 15 лет. В контрольную группу включены практически здоровые лица (33 чел.), без воспалительных поражений слизистой оболочки полости рта в возрасте 52,3 $\pm$ 2,5 г.; 8 (24,25%) мужчин и 25 (75,7%) женщин.

Из групп наблюдения были исключены лица с тяжелыми сопутствующими соматическими и инфекционными заболеваниями в стадии обострения патологического процесса. Критерием исключения явились беременность

и лактация, наличие заболеваний слюнных желез, наркотическая и алкогольная зависимость, а также стадия ремиссии КПЛ СОПР. Из исследования исключались лица, получавшие иммуностимулирующую терапию в течение предшествующих 6 мес.

Комплексное обследование включало исследование в ротовой жидкости количественного содержания медиаторов иммунитета с провоспалительным — интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерферон-γ (IFN-γ) и с противовоспалительным действием — интерлейкина-4 (IL-4) с использованием твердофазного иммуноферментного метода в соответствии с инструкциями производителя (ЗАО «Вектор - Бест», г. Новосибирск). Количественное содержание цитокинов выражали в пг/мл.

Результаты и обсуждение

До начала лечения средние значения всех изучаемых цитокинов в ротовой жидкости у больных КПЛ СОПР были существенно выше, чем у здоровых лиц (контрольная группа) ($p < 0,05$). Уровни IL-1β, IL-4, IL-6, TNF-α, IFN-γ в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР превышали контрольные значения в 2,1–11,9 раза. Повышение уровней IL-1β, IL-6, TNF-α и ряда других, очевидно, связано с активацией клеток Лангерганса, заключающейся в усилении секреции указанных цитокинов [8, 13].

Так, уровень провоспалительного цитокина IL-1β в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР было наибольшим и в среднем составил $43,482 \pm 2,336$ пг/мл, что в 11,94 раза было выше контрольных величин ($3,642 \pm 0,237$ пг/мл) ($p < 0,001$).

Подобные, но менее значимые изменения выявлены при определении содержания IL-6 в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР. Так, у здоровых людей содержание IL-6 в ротовой жидкости в среднем составило $3,049 \pm 0,091$ пг/мл. В то же время у больных КПЛ СОПР уровень данного цитокина превышал контрольные цифры в 4,1 раза и в среднем составил $12,488 \pm 0,622$ пг/мл ($p < 0,01$).

Как и IL-6, содержание TNF-α в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР было статистически значимо, и его уровень в 4,4 раза превышал аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,01$). Однако у больных КПЛ СОПР уровень TNF-α в ротовой жидкости варьировал в широких пределах — от 9,2 до 69,3 пг/мл и в среднем составил $18,665 \pm 1,233$ пг/мл.

При оценке уровня противовоспалительного цитокина IL-4 в ротовой жидкости обследованных больных КПЛ СОПР была выявлена та же картина, что и при определении содержания IL-1β, IL-6 и TNF-α. Так, уровень IL-4 в ротовой жидкости в среднем составил $1,772 \pm 0,081$ пг/мл, что было выше контрольных величин в 2,1 раза (контроль — $0,838 \pm 0,073$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Уровень IFN-γ в ротовой жидкости здоровых людей (контроль) в среднем составил $1,813 \pm 0,187$ пг/мл, тогда как в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР среднее значение данного медиатора составило $5,945 \pm 0,218$ пг/мл, что было в 3,3 раза выше, чем в контроле ($p < 0,01$).

Результаты исследования соотношения про- и противовоспалительных цитокинов выявили статистически значимое повышение коэффициента соотношения IL-1β/IL-4 и IL-6/IL-4 в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР по сравнению со здоровыми лицами (контроль). Как извест-

но, про- и противовоспалительные цитокины участвуют в патогенезе различных процессов (особенно иммунных, воспалительных, опухолевых), обеспечивая взаимную регуляцию [1].

Так, в ротовой жидкости у больных КПЛ СОПР было выявлено наибольшее значение коэффициента соотношения IL-1β/IL-4, средние значения которых составили $24,538 \pm 2,958$ усл.ед., что в 5,6 раза было выше, чем в ротовой жидкости здоровых людей ($4,346 \pm 0,663$ усл.ед., $p < 0,01$). Анализ результатов расчета коэффициента соотношения IL-6/IL-4 выявил менее существенное изменение. Так, соотношение IL-6/IL-4 ($7,047 \pm 0,803$ усл.ед.) в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР было выше в 1,9 раза по сравнению с контрольными данными ($3,638 \pm 0,539$ усл.ед., $p < 0,05$).

Были выявлены значимые корреляционные положительные связи между показателями про- и противовоспалительных цитокинов у больных КПЛ СОПР в ротовой жидкости. В ротовой жидкости между провоспалительными цитокинами IL-1β, IL-6 и противовоспалительным цитокином IL-4 корреляционная связь была положительной: IL-1β/IL-4 ($r = +0,96$; $p < 0,05$) и IL-6/IL-4 ($r = +0,94$; $p < 0,05$).

Выводы

В результате проведенного исследования концентрации в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР про- и противовоспалительных цитокинов установлено, что уровень их содержания был существенно и достоверно выше относительно аналогичных данных у здоровых лиц контрольной группы.

Коэффициент соотношения IL-1β/IL-4 и IL-6/IL-4 свидетельствует об активности воспалительного процесса в слизистой оболочке полости рта у больных КПЛ. Более высокие уровни концентраций цитокинов в ротовой жидкости больных КПЛ СОПР, по сравнению со здоровыми лицами (контроль), возможно, связаны с дисбалансом цитокинового профиля, что подтверждается корреляционным анализом.

Выявленные при проведении исследования особенности цитокинового профиля местного иммунитета у больных КПЛ СОПР играют важную роль в выборе патогенетической терапии, что необходимо учитывать при определении диагностической и лечебной тактики.

Л и т е р а т у р а

1. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. - 1995. - №3. - С. 30-44.
2. Оскольский Г.И., Щеглов А.В. Состояние местного иммунитета полости рта и его динамика после одонтопрепарирования // Дальнев. мед. журнал. - 2006. - № 4. - С. 83-89.
3. Рабинович О.Ф., Ханукова Л.М., Хамидулина К.Ф. Особенности иммунного статуса больных с красным плоским лишаем // Стоматология. - 1999. - №5. - С. 20-23.
4. Симкачева М.В., Козулин Е.А., Тимошин С.С. Клинические и лабораторные показатели иммуносупрессивной терапии больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта // Актуальные проблемы стоматологии: сб. тр. ДВГМУ. - Хабаровск, 2009. - С. 227-228.
5. Спицына В.И. Патогенез иммунодефицита у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта // Рос. стомат. журнал. - 2002. - №3. - С. 30-33.

6. Фрейдлин И.С. Цитокины в клинике // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: сб. тр. РААКИ. - М., 1998. - С. 104-119.

7. Хазанова В.В., Земская Е.А. Состояние местных защитных факторов у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и их клиническое значение // Стоматология. - 1987. - Т. 66, №4. - С. 10-13.

8. Ханухова Л.М., Рабинович О.Ф., Голубева Н.М и др. Особенности клеточного иммунитета у больных красным плоским лишаем и влияние на него иммуномодулятора ликопада //Иммунология.- 1999. - №5. - С. 48-51.

9. Chiappelli F., King M.A., Nguyen P. et al. Cellular immune correlates of clinical severity in oral lichen planus // Oral Dis. - 1997. - Vol. 3. - P.71-76.

10. Eversole L.R. Immunopathogenesis of lichen planus and recurrent aphth-ous stomatitis // Semin Cutan Med Surg. - 1997. - Vol. 16. - P. 284-294.

11. Jason J., Archibald L.K., Nwanyanwu O.C. et. al. Comparison of Serum and Cell-Specific Cytokines in Humans // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2001. - Vol. 8, №6. - P. 1097-1103.

12. Morhenn V.B. Cell mediated autoimmune diseases of the skin // Med. Hypothesis. - 1997. - Vol. 49. - P. 241-245.

13. Yamamoto T. Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus // Oral Path. Med. - 1994. - Vol. 23. - P. 309-315.

Координаты для связи с авторами: *Оскольский Георгий Иосифович* — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии, тел.: 8-(4212)32-58-00; *Загородняя Екатерина Борисовна* — ассистент кафедры терапевтической стоматологии; *Лебедько Ольга Антоновна* — доктор мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ; *Обухова Галина Григорьевна* — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ; *Березина Галина Петровна* — науч. сотр. ЦНИЛ ДВГМУ.

