

УДК 616: 614.4

Феномен «экранирования» индукции цитокинов микробиомом пародонта при сочетании пародонтита с сахарным диабетом типа 2

И. П. Балмасова^{1*}, Я. А. Ломакин², Э. А. Бабаев¹, В. Н. Царев¹, А. Г. Габибов²,
И. В. Смирнов², В. Д. Кнорре², Л. А. Овчинникова², Н. В. Гнучев³, Е. Н. Хурс³, М. С. Деев⁴,
Н. Н. Костин², С. Д. Арутюнов¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, 127473 Россия

²Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия

³Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, 119991 Россия

⁴Российский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия

*E-mail: iri.balm@mail.ru

Поступила в редакцию 30.10.2019

Принята к печати 02.12.2019

DOI: 10.32607/20758251-2019-11-4-79-87

РЕФЕРАТ Заболевания пародонта, особенно полимикробной этиологии, довольно часто сочетаются с сахарным диабетом типа 2, протекая при этом более тяжело и влияя на течение сахарного диабета. Эту особенность в последние годы связывают со способностью пародонтопатогенной микрофлоры не только вызывать местный инфекционный процесс в полости рта, но и, взаимодействуя с иммунной системой человека, быть индукторами разнообразных системных эффектов. В связи с этим в слюне больных хроническим пародонтитом, ассоциированным и не ассоциированным с сахарным диабетом типа 2, с помощью мультиплексного магнитно-флуоресцентного иммуноанализа определено содержание 17 цитокинов. Выявлены значительные различия между группами больных с наличием/отсутствием сопутствующего сахарного диабета типа 2 при полном соответствии их клинических характеристик по пяти цитокинам – MCP-1, GM-CSF, интерлейкинам-5 и -6, интерферону- γ . Показано снижение уровня всех этих цитокинов (феномен «экранирования») в слюне больных хроническим пародонтитом в сочетании с сахарным диабетом типа 2 по сравнению с содержанием в слюне пациентов без сопутствующей патологии, а их характеристики были в той или иной степени связаны с активацией макрофагов. Учитывая эти данные, высказана гипотеза о способности пародонтопатогенов, проникающих внутрь клеток, влиять на систему макрофагов пародонта с вовлечением их в реализацию системных эффектов при сопутствующем сахарном диабете типа 2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА интерлейкины, мультиплексный магнитно-флуоресцентный иммуноанализ, пародонтопатогены, сахарный диабет типа 2, хемокины, хронический пародонтит, цитокиновый профиль слюны.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ IL – интерлейкин; TNF α – фактор некроза опухолей альфа; IFN γ – интерферон- γ ; MCP-1 – хемоаттрактантный белок-1 моноцитов; MIP-1 β – воспалительный белок-1 β макрофагов; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; AUC – площадь под ROC-кривой (area under ROC curve); ROC-кривая – рабочая характеристика приемника (receive operating characteristic).

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания полости рта затрагивают почти половину населения мира, при этом значение микробного поражения пародонта особенно велико, поскольку не имеет ни возрастных, ни географических, ни расовых ограничений [1, 2]. На долю болезней околозубных тканей в мире приходится от 50 до 90% от всех заболеваний полости рта [1, 3, 4], при этом около 7%

жителей планеты страдают тяжелыми формами хронического пародонтита [5].

Особой характеристикой хронического пародонтита является его полимикробная этиология, связанная с преобладанием в составе биопленки тканей пародонта определенного устойчивого сообщества бактерий (пародонтопатогенов) с выраженными инвазивными свойствами, находящихся в симбиотических

отношениях друг с другом, способных к подавлению иммунных реакций и развитию хронического воспаления [6, 7], принимающего со временем системный характер [8, 9].

Системные эффекты пародонтогенов, связанные с их способностью персистировать в организме человека в составе макрофагов [10, 11], приводят к их широкой диссеминации и участию в развитии разнообразных системных патологических процессов [6, 12], таких, как инфекционный эндокардит [13], атеросклероз [14] и другие заболевания сердечно-сосудистой системы [15], бактериальная пневмония [16], ожирение [17], сахарный диабет [18], исходы беременности [19], ревматоидный артрит [20, 21], болезнь Альцгеймера [22], воспалительные заболевания кишечника [23], рак толстой кишки [24] и многие другие. Особое место в этом списке занимает сахарный диабет [18, 25].

Сахарный диабет – одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний [26]. По прогнозам International Diabetes Federation (IDF) число больных сахарным диабетом будет неуклонно возрастать и к 2030 году превысит 500 миллионов [27]. Сахарный диабет возникает либо из-за неспособности β -клеток поджелудочной железы вырабатывать инсулин, либо из-за развития устойчивости периферических тканей к инсулину [28], поэтому выделяют два типа этого заболевания. Инсулинзависимый диабет типа 1, диагностируемый примерно у 10% всех больных сахарным диабетом, связан с аутоиммунным повреждением β -клеток поджелудочной железы, что приводит к потере секреции инсулина. Инсулиннезависимый диабет типа 2 (90% всех больных сахарным диабетом) проявляется относительной гиперинсулинемией, вызванной устойчивостью клеток к действию инсулина [29]. Общими факторами риска сахарного диабета типа 2 считаются ожирение и системное воспаление [30].

Отмечается, что в основе патогенеза сахарного диабета типа 2 лежат четыре ведущих механизма – гипергликемия, резистентность клеток к инсулину, гиперлипидемия, иммунные дисфункции [31]. Нарушения, обусловленные этими механизмами, тесно связаны между собой в патогенезе ожирения, воспаления и сахарного диабета. В эту совокупность патологических процессов вполне встраивается и хронический пародонтит, поскольку высокая распространенность пародонтита в различные возрастные периоды характерна именно для пациентов с нарушениями углеводного и липидного обмена [29]. Основные маркеры сахарного диабета типа 2 очень тесно связаны с уровнем воспалительных процессов и степенью повреждения пародонтальных тканей при хроническом пародонтите [32, 33]. При этом тяжесть воспалительного процесса при различных

заболеваниях обычно определяют по изменениям цитокинового профиля в крови [34, 35], цереброспинальной жидкости [36, 37] и в слюне [38].

Локальные изменения в тканях пародонта при сахарном диабете типа 2 характеризуются усилением продукции активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α), в основе которых лежит накопление продуктов гликирования и их активное взаимодействие с рецепторами. Повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к развитию окислительного стресса и стимуляции дальнейшего распада тканей пародонта [39].

За последние годы получены противоречивые данные о том, что первично – сахарный диабет типа 2 или пародонтит, и какое из этих заболеваний сильнее влияет на сопутствующее [40]. Например, диабетическая нефропатия и сердечно-сосудистые осложнения достоверно чаще развиваются при сахарном диабете типа 2 с сопутствующим хроническим пародонтитом, чем без него [41], а эффективная терапия одного из этих заболеваний благоприятно сказывается на течении другого [42, 43]. Эта концепция нашла подтверждение и в других исследованиях, согласно которым системный воспалительный статус, спровоцированный пародонтопатогенными бактериями при хроническом пародонтите, способствует развитию диабета типа 2 [44]. Доказано, что провоспалительные цитокины играют довольно значительную роль в формировании резистентности к инсулину [45], принимают участие в развитии гиперлипидемии, являющейся одним из важнейших патогенетических признаков сахарного диабета [46].

Цель нашей работы состояла в определении характерных особенностей цитокинового профиля ротовой жидкости при сочетании хронического пародонтита и сахарного диабета типа 2 с использованием клинической модели ассоциации этих патологических процессов.

И хронический пародонтит, и сахарный диабет типа 2 являются многофакторными заболеваниями, в развитие которых вовлечены разнообразные патогенетические механизмы, что значительно затрудняет разработку достаточно эффективных экспериментальных моделей на животных.

Так, поскольку заболевания пародонта у животных регистрируются исключительно редко, то их воспроизводят путем наложения лигатур и других травмирующих приемов. Однако, несмотря на большой объем данных, полученных на экспериментальных животных, иногда бывает очень трудно оценить применимость этих результатов к людям, поскольку простая и воспроизводимая модель, которая действительно имитирует патогенез заболеваний пародонта у человека, до сих пор отсутствует [47, 48].

Аналогичная ситуация складывается и при попытке получить надежную экспериментальную модель сахарного диабета на животных. В качестве примера можно говорить о химически и хирургически индуцированных моделях, использовании генетически модифицированных животных. Однако считается, что такие модели позволяют изучать только отдельные стороны патогенеза сахарного диабета, не говоря уже о том, что большинство существующих экспериментальных моделей не позволяют дифференцировать сахарный диабет типа 1 и типа 2 [49, 50].

Все обозначенные проблемы заставили нас обратиться к клинической модели, в основу которой положены существенные ограничения по возможному влиянию индивидуальных признаков заболеваний. Поэтому в основную группу исследования были включены больные старше 45 лет, у которых и хронический пародонтит, и сахарный диабет типа 2 имели среднетяжелое течение, осложненное артериальной гипертензией II степени при наличии ожирения I–II степени, поскольку это заболевание практически никогда не протекает без осложнений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пациенты с хроническим пародонтитом, ассоциированным и не ассоциированным с сахарным диабетом типа 2, и здоровые доноры (контроль)

Использованная нами клиническая модель включала три группы с примерно равным соотношением мужчин и женщин в возрасте от 45 до 60 лет: (1) основная группа – 11 пациентов с сочетанием хронического пародонтита и сахарного диабета типа 2; (2) группа сравнения – 9 больных хроническим пародонтитом; (3) контрольная группа – 12 здоровых доноров. У больных хроническим пародонтитом отсутствовали врожденные аномалии со стороны челюстно-лицевого аппарата, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА) не превышал 60%, глубина пародонтальных карманов находилась на уровне 3–5 мм при подвижности зубов I–II степени, лечебные мероприятия последние 6 месяцев не проводились. Продолжительность заболевания сахарным диабетом типа 2 составляла 3–10 лет. Все пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты. Мониторинг больных осуществляли, контролируя уровень гликированного гемоглобина фракции HbA1c в крови – основного критерия качества компенсации углеводного обмена при сахарном диабете [51]. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в период наблюдения составлял 6.5–11.3%.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Московского государственного медико-сто-

матологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Все пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании.

Анализ цитокинового профиля ротовой жидкости

Материалом для исследования служили образцы цельной нестимулированной слюны (1 мл), которые собирали в мерную стерильную пластиковую пробирку. Образцы слюны хранили при -80°C до дальнейшего анализа. После размораживания образцы слюны центрифугировали при 16100 *g* в течение 10 мин при 4°C . Супернатант разбавляли в 2.5 раза фосфатно-солевым буфером (PBS) с 0.5% Tween-20.

Уровень цитокинов в образцах слюны определяли с использованием мультиплексного магнитно-флуоресцентного иммуноанализа с использованием набора Human Cytokine 17-plex Assay на приборе Bio-Plex 200 (Bio-Rad, США) в соответствии с инструкцией производителя. Определяли набор из 17 цитокинов различного профиля, включая: (1) хемокины – интерлейкин-8 (IL-8), хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1), воспалительный белок-1 β макрофагов (MIP-1 β); (2) факторы роста – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерлейкин-7 (IL-7); (3) провоспалительные цитокины – интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей- α (TNF α), интерлейкин-17A (IL-17A); (4) цитокины гуморального иммунного ответа – интерлейкины-4, -5, -13 (IL-4, IL-5, IL-13); (5) цитокины клеточного иммунного ответа – интерлейкины-2, -12 (IL-2, IL-12(p70)), интерферон- γ (IFN γ); (6) цитокин иммуносупрессорного действия – интерлейкин-10 (IL-10).

Статистическая обработка данных

Данные обрабатывали с использованием пакета статистических программ SPSS (версия 21) и Sigma-Plot 12.5. Статистический анализ различий между группами больных и здоровых доноров (контроль) проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание различных цитокинов в слюне анализировали, сопоставляя 95% доверительные интервалы показателей, и путем построения ROC-кривых, отражающих соотношение чувствительности и специфичности каждого теста в виде величины площади под кривой – AUC, как представлено на графиках.

На рис. 1 и в таблице представлены результаты сравнительного анализа уровней хемокинов в слюне и ROC-кривые их диагностического значения

Цитокиновый профиль в слюне пациентов с хроническим пародонтитом, ассоциированным и не ассоциированным с сахарным диабетом типа 2, и здоровых доноров. Концентрация цитокинов указана в пг/мл

Цитокины	Хронический пародонтит		Хронический пародонтит, ассоциированный с сахарным диабетом типа 2		Здоровые контроли	
	медиана	IQR	медиана	IQR	медиана	IQR
IL-1 β	■591	(82–867)	■226	(53–399)	50	(40–128)
IL-2	■19	(11–25)	7.4	(4.9–14.4)	2.3	(2.0–7.7)
IL-4	■2.5	(1.2–2.6)	1.2	(0.6–2.1)	0.6	(0.5–1.2)
IL-5	13.7	(4.9–14.0)	2.2	(1.5–10.7)	7.5	(7.4–8.7)
IL-6	■278	(14–303)	20	(5–52)	8.0	(6.4–74.7)
IL-7	5.5	(2.9–10.6)	■9.9	(2.8–16.6)	1.5	(1.5–1.5)
IL-8	■2554	(760–2859)	1245	(522–2964)	381	(362–588)
IL-10	■10.3	(4.2–12.0)	4.8	(1.0–17)	3.0	(1.0–4.8)
IL-12(p70)	1.5	(0.5–4.0)	■1.2	(0.8–1.5)	0.6	(0.5–0.6)
IL-13	■1.1	(0.4–1.3)	0.4	(0.4–0.9)	0.4	(0.4–0.4)
IL-17A	■23	(14–43)	9.1	(5.8–19.5)	4.3	(4.0–11.0)
G-CSF	■296	(141–305)	161	(33–279)	82	(71–85)
GM-CSF	■6.5	(5.9–8.7)	2.4	(1.0–5.4)	1.0	(1.0–1.7)
IFN γ	18	(17–26)	7.3	(4.6–9.5)	7.1	(3.6–24.9)
MCP-1	302	(251–415)	151	(126–269)	87	(65–260)
MIP-1 β	■27	(26–41)	17	(11–36)	10.2	(9.2–14.6)
TNF α	■115	(45–268)	■43	(26–92)	12	(11–23)

Примечание. Результаты представлены как медиана и интерквартильное распределение (IQR). Красным цветом и символом ■ обозначены значения концентрации цитокинов, значимо отличающиеся от группы здоровых доноров, $p < 0.05$. Серым показаны концентрации цитокинов, значимо отличающиеся в группах пациентов с хроническим пародонтитом, ассоциированным и не ассоциированным с сахарным диабетом типа 2, $p < 0.05$.

по группам исследования. Как следует из сравнения 95% доверительных интервалов, существует тенденция к росту содержания таких хемокинов, как IL-8 и белок MIP-1 β в слюне обеих групп хронического пародонтита, но только в группе без сахарного диабета типа 2 этот рост становится статистически значимым по сравнению с контролем при довольно высоком диагностическом значении теста (AUC от 0.8 до 0.96). В то же время не выявлено значимых различий в повышении уровня IL-8 в группах хронического пародонтита, ассоциированного и не ассоциированного с сахарным диабетом типа 2 (AUC = 0.575), а уровни MIP-1 β можно оценить как умеренные (AUC=0.725). Уровень хемоаттрактанта моноцитов MCP-1 в слюне был значимо ниже у больных хроническим пародонтитом, ассоциированным с сахарным диабетом типа 2. В этом случае диагностическое значение теста можно оценить как высокое (AUC = 0.775).

Особое диагностическое значение хемокина MCP-1 в полости рта при сахарном диабете типа 2 отмечено и другими авторами [52]. В частности, подчеркнута его прямая связь с величиной бактериальной на-

грузки в ротовой полости, поскольку при снижении нагрузки на фоне лечебно-профилактических мероприятий падает и уровень MCP-1 в слюне [52]. Однако в нашем случае получен парадоксальный результат: при прочих равных условиях и в отсутствие лечебных мероприятий уровень MCP-1 в полости рта при хроническом пародонтите, ассоциированном с сахарным диабетом типа 2, был ниже, чем при хроническом пародонтите без сопутствующей соматической патологии. Казалось бы, роль пародонтопатогенных бактерий в последнем случае значительно возрастает [53], но опубликованы и альтернативные результаты [54].

На рис. 2 и в таблице приведены результаты аналогичного анализа содержания ряда факторов роста в слюне больных и здоровых индивидов. Уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в слюне больных хроническим пародонтитом имеет тенденцию к повышению, но только в отсутствие сахарного диабета типа 2 тенденция становится статистически значимым отклонением. Содержание гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в слюне во всех случаях

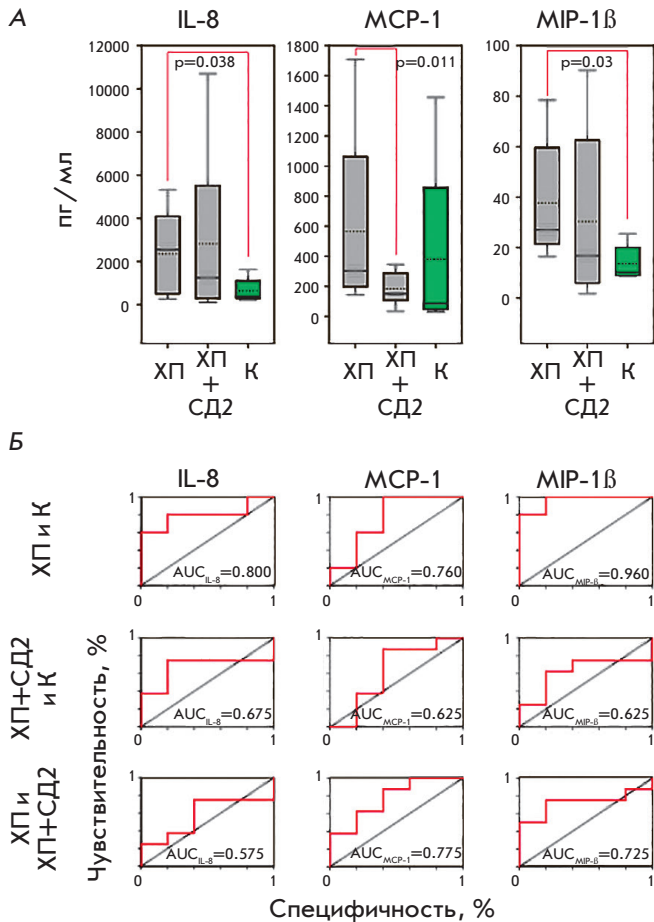


Рис. 1. 95% доверительные интервалы уровней хемокинов в слюне (А) и ROC-кривые их диагностического значения (Б) в группах исследования: ХП + СД2 – больные хроническим пародонтитом в сочетании с сахарным диабетом типа 2, ХП – больные хроническим пародонтитом, К – контрольная группа, СД2 – сахарный диабет типа 2, AUC – площадь под ROC-кривой

больше, чем в контроле при наличии хронического пародонтита, а уровень IL-7, значимо высокий только при ассоциации хронического пародонтита с сахарным диабетом типа 2. Особого внимания среди этих отклонений заслуживают различия между уровнями GM-CSF при хроническом пародонтите, ассоциированном и не ассоциированном с сахарным диабетом типа 2, более высокие в последнем случае.

Показано, что при сочетании хронического пародонтита с сахарным диабетом типа 2 именно GM-CSF, правда, в сыворотке крови, а не в слюне, входит в кластер патогенетически значимых цитокинов [55]. Получены косвенные свидетельства возможного дефицита этого цитокина при ассоциации указанных заболеваний, поскольку экзогенное введение GM-CSF способствует выживаемости экспериментальных животных [56].

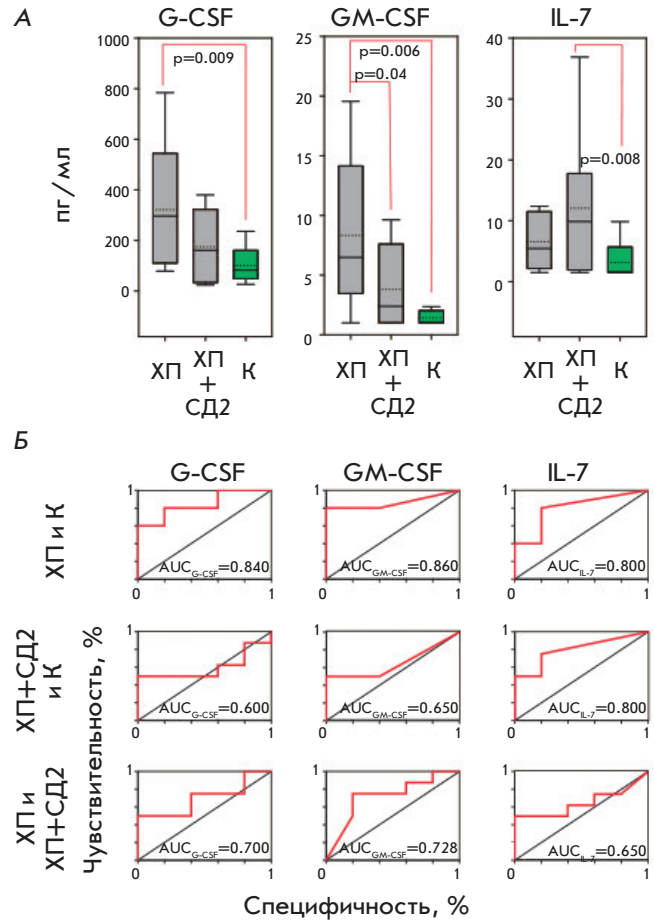
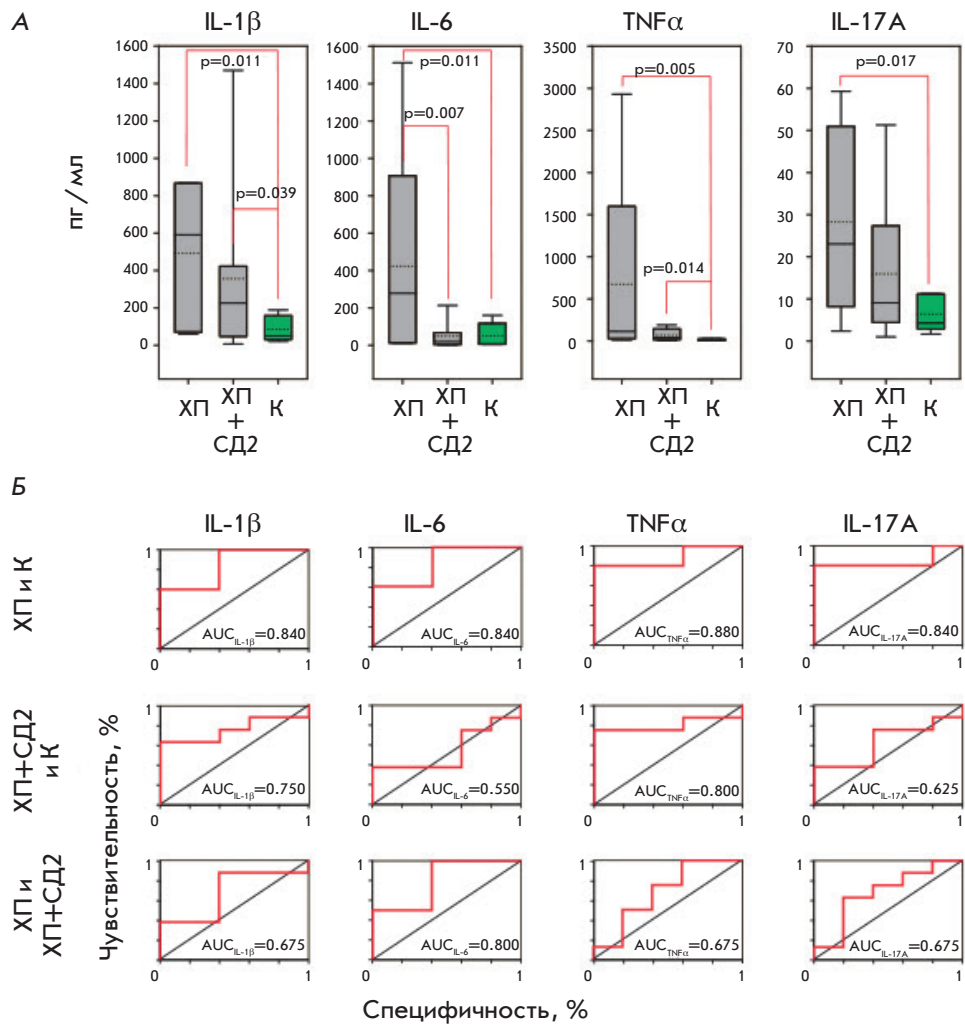


Рис. 2. 95% доверительные интервалы уровней факторов роста в слюне (А) и ROC-кривые их диагностического значения (Б) в группах исследования: ХП + СД2 – больные хроническим пародонтитом в сочетании с сахарным диабетом типа 2, ХП – больные хроническим пародонтитом, К – контрольная группа, AUC – площадь под ROC-кривой

Далее анализировали профиль из четырех цитокинов провоспалительного действия: три из них секретируются преимущественно клетками врожденного иммунитета, в первую очередь, макрофагами (IL-1β, IL-6, TNFα), а IL-17A принадлежит к продуктам секреции одной из категорий Т-хелперных клеток – Th17 (рис. 3, таблица).

Как следует из рис. 3, содержание IL-1β и TNFα в слюне было статистически значимо повышено в обеих группах хронического пародонтита независимо от наличия сопутствующего диабета типа 2. Уровень IL-17A значимо повышался в группе хронического пародонтита, тогда как при сочетанной патологии наблюдалась лишь тенденция к повышению. Группы хронического пародонтита, ассоциированного и не ассоциированного с сахарным диабетом типа 2, различались только содержанием IL-6 в слюне,

Рис. 3. 95% доверительные интервалы уровней провоспалительных цитокинов в слюне (А) и ROC-кривые их диагностического значения (Б). ХП + СД2 – больные хроническим пародонтитом в сочетании с сахарным диабетом типа 2, ХП – больные хроническим пародонтитом, К – контрольная группа, AUC – площадь под ROC-кривой



которое значимо увеличивалось только при хроническом пародонтите без сопутствующей патологии.

IL-6 считается одним из важнейших предикторов сахарного диабета типа 2 и его сосудистых осложнений. При этом высказываются предположения о системном механизме участия этого цитокина в патогенезе атеросклероза через активацию клеток эндотелия, повышение роли тромбообразующей функции у тромбоцитов, стимуляцию пролиферации клеток гладкомышечного слоя сосудов, повышенное накопление липидов в макрофагах [57, 58]. В нашей работе выявлено снижение локального уровня IL-6 в слюне больных при сочетании хронического пародонтита и сахарного диабета типа 2.

Определено также содержание цитокинов, продуцируемых преимущественно Т-хелперными клетками типа 2 (Th2) и так или иначе связанных с развитием гуморального иммунного ответа (рис. 4, таблица).

Как и в случае других цитокинов, содержание IL-4, IL-13 и IL-10, секретируемых Th2, в слюне больных хроническим пародонтитом в сочетании с сахарным диабетом типа 2 оказалось выше, чем в контроле,

но ниже, чем у больных хроническим пародонтитом без сопутствующей патологии, но эти отличия имели невысокую диагностическую значимость (AUC < 0.65). Только содержание IL-5, который продуцируется не только Th2, но и лимфоцитами врожденного иммунитета типа 2 [59], различалось в двух группах хронического пародонтита (AUC = 0.75).

IL-5 является фактором роста эозинофилов в жировой ткани, в том числе и при сахарном диабете типа 2 [60]. Гиперэозинофилия способствует переходу активированных макрофагов в фенотип M2 с последующим подавлением последних воспалительных реакций [60, 61]. Элиминация одного из компонентов этой системы, как IL-5 в нашей работе, приводит к индукции жировой тканью инсулинорезистентности, характеризующей сахарный диабет типа 2, и усугубляет течение воспалительных реакций [60, 62].

На рис. 5 и в таблице представлены результаты определения уровней цитокинов, продуцируемых дендритными клетками, макрофагами, Т-хелперами типа 1 и цитотоксическими Т-клетками. Все они имеют отношение к развитию клеточного иммун-

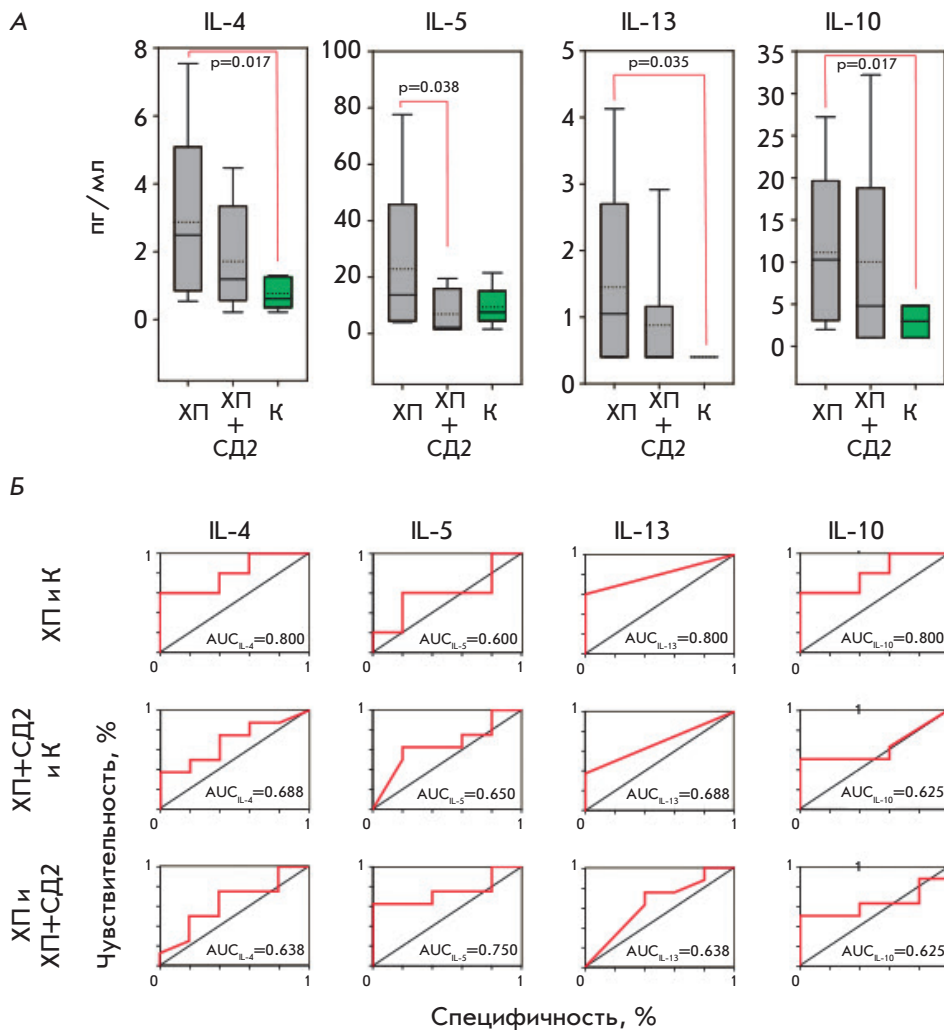


Рис. 4. 95% доверительные интервалы уровней цитокинов Th2 в слюне (А) и ROC-кривые их диагностического значения (Б). ХП + СД2 – больные хроническим пародонтитом в сочетании с сахарным диабетом типа 2, ХП – больные хроническим пародонтитом, К – контрольная группа, AUC – площадь под ROC-кривой

ного ответа – активная фракция интерлейкина-12 (IL-12(p70)), IL-2, интерферон- γ (IFN γ).

Повышение уровней IL-12 и IL-2 в слюне больных хроническим пародонтитом (ассоциированным и не ассоциированным с сахарным диабетом типа 2) было значимо выше, чем в контрольной группе, но различия между группами больных не выявлены. Секретция IFN γ , судя по его содержанию в слюне, при хроническом пародонтите снижена, причем более значительно при сочетании заболевания с сахарным диабетом типа 2.

Опубликованы данные о снижении уровня IFN γ в сыворотке крови при сахарном диабете типа 2, особенно в процессе лечения [63]. При этом одной из функций IFN γ является индукция фенотипа M1 макрофагов [64].

В таблице представлены уровни цитокинов в слюне пациентов с хроническим пародонтитом, ассоциированным и не ассоциированным с сахарным диабетом типа 2. Видно, что у пациентов с пародонтитом концентрация 12 из 17 цитокинов статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Группы боль-

ных хроническим пародонтитом, ассоциированным или не ассоциированным с сахарным диабетом типа 2, однозначно различались содержанием только пяти цитокинов.

Интересная гипотеза выдвинута международным коллективом авторов с участием российских исследователей [65]. Суть этой гипотезы заключается в следующем. Ключевым фактором патогенеза сахарного диабета является гипергликемия. Из клеток иммунной системы важную роль играют макрофаги, активация которых сопровождается поляризацией их функций с формированием двух фенотипов – классически активированных макрофагов M1 и альтернативно активированных макрофагов M2. Оба фенотипа, благодаря продукции разных цитокинов, имеют важное значение в развитии ассоциированного с диабетом воспаления и сосудистых осложнений. Сама гипергликемия (без учета дополнительных влияний) индуцирует смешанный M1/M2-цитокиновый профиль, который и формирует определенное соотношение воспалительных и сосудистых реакций.

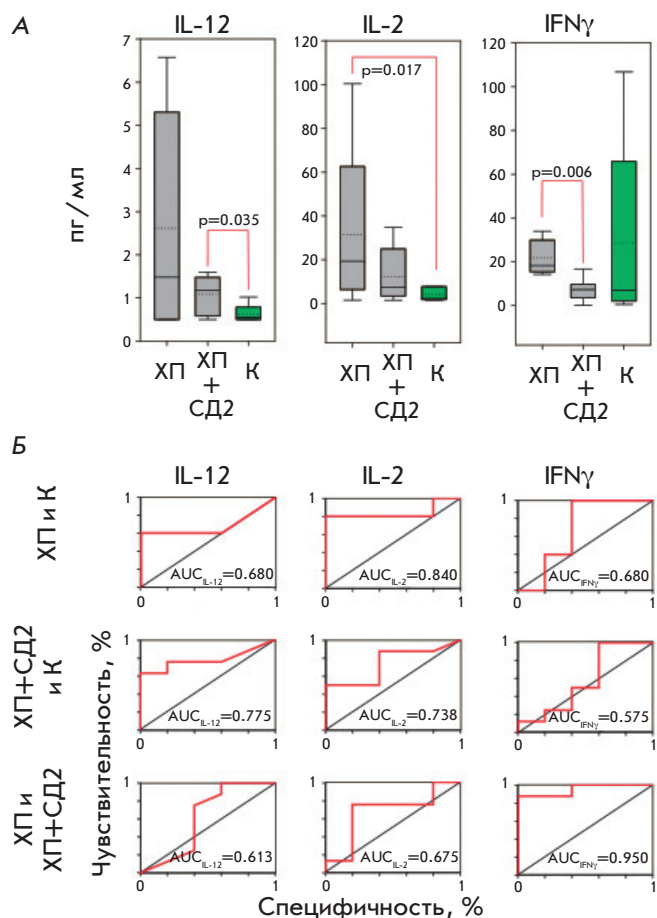


Рис. 5. 95% доверительные интервалы уровней цитокинов клеточного иммунного ответа в слюне (А) и ROC-кривые их диагностического значения (Б) в группах: ХП + СД2 – хронический пародонтит в сочетании с сахарным диабетом типа 2, ХП – больные хроническим пародонтитом, К – контрольная группа, AUC – площадь под ROC-кривой

По-видимому, наблюдаемые нами особенности цитокинового профиля при хроническом пародонтите в сочетании с сахарным диабетом типа 2 среднетяжелого течения формируются при наличии такого

дополнительного фактора, как хронический пародонтит, этиологически связанный с системой пародонтопатогенных бактерий, способных к персистенции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены особенности локального цитокинового профиля слюны, характерные для хронического пародонтита, ассоциированного с сахарным диабетом типа 2. Эти особенности отсутствуют при хроническом пародонтите без сопутствующего диабета и включают статистически значимые изменения в содержании белка МСР-1, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерлейкинов-6 и -5, интерферона- γ .

Основной особенностью изменений цитокинового профиля является снижение продукции названных цитокинов, позволяющее предположить, что при ассоциации хронического пародонтита с сахарным диабетом типа 2 происходит своеобразное «экранирование» фактора, индуцирующего продукцию цитокинов. На роль такого фактора при хроническом пародонтите может претендовать этиологически связанная с ним пародонтопатогенная микрофлора.

Другая важная особенность изменений цитокинового профиля, выявленная в процессе обсуждения результатов, – потенциально возможная связь этих отклонений с системой макрофагов и условиями их активации.

Сочетание этих признаков позволяет предложить гипотезу, согласно которой «экранирование» избирательного влияния пародонтопатогенов на цитокиновый статус слюны связано с их переходом к внутриклеточному паразитированию в макрофагах, обеспечивающему впоследствии системные эффекты этих бактерий. ●

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 17-74-30019 «Структурные и кинетические особенности презентации антигенов как ключ к пониманию механизмов индукции аутоиммунных патологий и лимфогенезиса».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Horz H.P., Conrads G. // Expert Rev. Anti-infective Therapy. 2007. V. 5. № 4. P. 703–715.
- Kassebaum N.J., Smith A.G.C., Bernabe E., Fleming T.D., Reynolds A.E., Vos T, Murray C.J.L., Marcenes W, GBD 2015 Oral Health Collaborators // J. Dental Res. 2017. V. 96. № 4. P. 380–387.
- Pihlstrom B.L., Michalowicz B.S., Johnson N.W. // Lancet. 2005. V. 366. № 9499. P. 1809–1820.
- Xu P., Gunsolley J. // Virulence. 2014. V. 5. № 3. P. 424–432.
- Rawal I., Ghosh S., Hameed S.S., Shivashankar R., Ajay V.S., Patel S.A., Goodman M., Ali M.K., Narayan K.M.V., Tandon N., et al. // BioMed. Central Oral Hlth. 2019. V. 19. № 1. P. 191–200.
- Hajishengallis G., Darveau R.P., Curtis M.A. // Nat. Rev. Microbiology. 2012. V. 10. № 10. P. 717–725.
- Hajishengallis G., Lamont R.J. // Mol. Oral Microbiol. 2012. V. 27. № 6. P. 409–419.
- Hajishengallis G. // Nat. Rev. Immunol. 2015. V. 15. № 1. P. 30–44.
- Hegde R., Awan K.H. // Disease-a-Month. 2019. V. 65. № 6. P. 185–192.
- Baek K., Ji S., Choi Y. // J. Dental Res. 2018. V. 97. № 2. P. 192–200.
- Slocum C., Coats S.R., Hua N., Kramer C., Papadopoulos G., Weinberg E.O., Gudino C.V., Hamilton J.A., Darveau R.P., Genco C.A. // PLoS Pathogens. 2014. V. 10. № 7. e1004215.
- Han Y.W., Wang X.J. // J. Dental Res. 2013. V. 92. № 6. P. 485–491.

13. Xu P, Alves J.M., Kitten T, Brown A, Chen Z, Ozaki L.S., Manque P, Ge X, Serrano M.G., Puiu D, et al. // *J. Bacteriology*. 2007. V. 189. № 8. P. 3166–3175.
14. Tonetti M.S. // *J. Clin. Periodontol.* 2009. V. 36. № 10. P. 15–19.
15. Genco R.J., van Dyke T.E. // *Nat. Rev. Cardiol.* 2010. V. 7. № 9. P. 479–480.
16. Paju S., Scannapieco F.A. // *Oral Diseases*. 2007. V. 13. № 6. P. 508–512.
17. Suvan J., D’Aiuto F., Moles D.R., Petrie A., Donos N. // *Obesity Rev.* 2011. V. 12. № 5. P. 381–404.
18. Moodley A., Wood N.H., Shangase S.L. // *SADJ*. 2013. V. 68. № 6. P. 260–264.
19. Han Y.W. // *J. Dental Res.* 2011. V. 90. № 3. P. 289–293.
20. Kim J.H., Choi I.A., Lee J.Y., Kim K.H., Kim S., Koo K.T., Kim T.I., Seol Y.J., Ku Y., Rhyu I.C., et al. // *J. Periodontal Implant Sc.* 2018. V. 48. № 6. P. 347–359.
21. Pan W., Yin W., Yang L., Xue L., Ren J., Wei W., Lu Q., Ding H., Liu Z., Nabar N.R., et al. // *J. Clin. Periodontol.* 2019. V. 46. № 3. P. 286–296.
22. Poole S., Singhrao S.K., Kesavalu L., Curtis M.A., Crean S. // *J. Alzheimer’s Disease*. 2013. V. 36. № 4. P. 665–677.
23. Ismail Y., Mahendran V., Octavia S., Day A.S., Riordan S.M., Grimm M.C., Lan R., Lemberg D., Tran T.A., Zhang L. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 5. P. e38217.
24. Castellarin M., Warren R.L., Freeman J.D., Dreolini L., Krzywinski M., Strauss J., Barnes R., Watson P., Allen-Vercoe E., Moore R.A., et al. // *Genome Res.* 2012. V. 22. № 2. P. 299–306.
25. Дзагурова Л.А. Метаболические показатели в оценке эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом. Ставрополь: ФГБОУ ВО СтГМУ, 2010.
26. Danaei G., Finucane M.M., Lu Y., Singh G.M., Cowan M.J., Paciorek C.J., Lin J.K., Farzadfar F., Khang Y.H., Stevens G.A., et al. // *Lancet*. 2011. V. 378. № 9785. P. 31–40.
27. Ida S., Kaneko R., Murata K. // *J. Dental Res.* 2019. V. 2019. ID4684815. P. 1–10.
28. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. // *Diabetes Care*. 2003. V. 26. № 1. P. 5–20.
29. Ng M.L., Wadham C., Sukocheva O.A. // *Internat. J. Mol. Med.* 2017. V. 39. № 2. P. 243–252.
30. Shao S., Yang Y., Yuan G., Zhang M., Yu X. // *DNA Cell Biol.* 2013. V. 32. № 2. P. 41–49.
31. Verhulst M.J.L., Loos B.G., Gerdes V.E.A., Teeuw W.J. // *Frontiers Endocrinol (Lausanne)*. 2019. V. 10. P. 1–49.
32. Lew J.H., Naruishi K., Kajjura Y., Nishikawa Y., Ikuta T., Kido J.I., Nagata T. // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. V. 50. P. 973–986.
33. Zhou M., Rong R., Munro D., Zhu C., Gao X., Zhang Q., Dong Q. // *Public Library Sci.* 2013. V. 8. № 4. e61516.
34. Belogurov A.Jr., Zakharov K., Lomakin Y., Surkov K., Avtushenko S., Kruglyakov P., Smirnov I., Makshakov G., Lockshin C., Gregoriadis G., et al. // *Neurotherapeutics*. 2016. V. 13. № 4. P. 895–904.
35. Lomakin Y., Belogurov A.Jr., Glagoleva I., Stepanov A., Zakharov K., Okunola J., Smirnov I., Genkin D., Gabibov A. // *Mediators Inflamm.* 2016. V. 2016. P. 2847232.
36. Ziganshin R.H., Ivanova O.M., Lomakin Y.A., Belogurov A.A. Jr., Kovalchuk S.I., Azarkin I.V., Arapidi G.P., Anikanov N.A., Shender V.O., Piradov M.A., et al. // *Mol. Cell. Proteomics*. 2016. V. 15. № 7. P. 2366–2378.
37. Belogurov A.A. Jr., Ivanova O.M., Lomakin Y.A., Ziganshin R.H., Vaskina M.I., Knorre V.D., Klimova E.A., Gabibov A.G., Ivanov V.T., Govorun V.M. // *Biochemistry (Moscow)*. 2016. V. 81. № 11. P. 1293–1302.
38. Lomeli-Martinez S.M., Valentin-Goméz E., Varela-Hernández J.J., Alvarez-Zavala M., Sanchez-Reyes K., Ramos-Solano M., Cabrera-Silva R.I., Ramirez-Anguiano V.M., Lomeli-Martinez M.A., Martinez-Salazar S.Y., et al. // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 1465.
39. Sonnenschein S.K., Meyle J. // *Periodontology* 2000. 2015. V. 69. № 1. P. 221–254.
40. Chee B., Park B., Bartold P.M. // *Internat. J. Evidence-Based Healthcare*. 2013. V. 11. № 4. P. 317–329.
41. Preshaw P.M., Alba A.L., Herrera D., Jepsen S., Konstantinidis A., Makrilakis K., Taylor R. // *Diabetologia*. 2012. V. 55. № 1. P. 21–31.
42. Gurav A.N. // *Curr. Diabetes Rev.* 2013. V. 9. № 5. P. 355–361.
43. Lalla E., Papapanou P.N. // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. V. 7. № 12. P. 738–748.
44. Wang G.P. // *Genome Medicine*. 2015. V. 7. № 1. P. 40–42.
45. Tilg H., Moschen A.R. // *Trends Endocrinol. Metabolism*. 2008. V. 19. № 10. P. 371–379.
46. Iacopino A.M. // *Ann. Periodontol.* 2001. V. 6. № 1. P. 125–137.
47. Oz H.S., Puleo D.A. // *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. V. 2011. P. 754857.
48. Fawzy El-Sayed K.M., Dorfer C.E. // *Tissue Engineering. Part C Methods*. 2017. V. 23. № 12. P. 900–925.
49. Chatzigeorgiou A., Halapas A., Kalafatakis K., Kamper E. // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. V. 14. P. 140–162.
50. Rees D.A., Alcolado J.C. // *Diabetic Medicine*. 2005. V. 22. P. 359–370.
51. Calisti L., Tognetti S. // *Acta Biomedica de l’Ateneo Parmense*. 2005. V. 76. № 3. P. 59–62.
52. Anbalagan R., Srikanth P., Mani M., Barani R., Seshadri K.G., Janarthanan R. // *Diabetes Res. Clin. Practice*. 2017. V. 130. P. 204–210.
53. Бабаев Э.А., Балмасова И.П., Мкртумян А.М., Кострюкова С.Н., Вахитова Е.С., Ильина Е.Н., Царев В.Н., Габиров А.Г., Арутюнов С.Д. // *Бюл. эксп. биол. мед.* 2017. Т. 163. № 6. С. 682–686.
54. Liu L.S., Gkranas N., Farias B., Spratt D., Donos N. // *Clin. Oral Investigations*. 2018. V. 22. № 8. P. 2743–2762.
55. Miranda T.S., Heluy S.L., Cruz D.F., da Silva H.D.P., Feres M., Figueiredo L.C., Duarte P.M. // *Clin. Oral Invest.* 2019. V. 23. № 2. P. 641–650.
56. Frydrych L.M., Bian G., Fattahi F., Morris S.B., O’Rourke R.W., Lumeng C.N., Kunkel S.L., Ward P.A., Delano M.J. // *J. Immunol.* 2019. V. 202. № 3. P. 931–942.
57. Alharby H., Abdelati T., Rizk M., Youssef E., Moghazy K., Gaber N., Yafei S. // *Cardiovascular Endocrinol. Metab.* 2019. V. 8. № 3. P. 73–76.
58. Reiss A.B., Siegart N.M., De Leon J. // *J. Clin. Lipidol.* 2017. V. 12. P. 14–23.
59. Molofsky A.B., Nussbaum J.C., Liang H.E., van Dyken S.J., Cheng L.E., Mohapatra A., Chawla A., Locksley R.M. // *J. Exp. Medicine*. 2013. V. 210. № 3. P. 535–549.
60. Wu D., Molofsky A.B., Liang H.E., Ricardo-Gonzalez R.R., Jouihan H.A., Bando J.K., Chawla A., Locksley R.M. // *Science*. 2011. V. 332. № 6026. P. 243–247.
61. Wensveen F.M., Valentić S., Šestan M., Turk Wensveen T., Polić B. // *Eur. J. Immunol.* 2015. V. 45. № 9. P. 2446–2456.
62. Patsouris D., Li P.P., Thapar D., Chapman J., Olefsky J.M., Neels J.G. // *Cell Metabolism*. 2008. V. 8. № 4. P. 301–309.
63. Nekoua M.P., Fachinan R., Atchamou A.K., Nouatin O., Amoussou-Guenou D., Amoussou-Guenou M.K., Moutairou K., Yessoufou A. // *African Hlth Sci.* 2016. V. 16. № 3. P. 712–724.
64. Genin M., Clement F., Fattaccioli A., Raes M., Michiels C. // *BMC Cancer*. 2015. V. 15. P. 577.
65. Moganti K., Li F., Schmuttmaier C., Riemann S., Klüter H., Gratchev A., Harmsen M.C., Kzhyskowska J. // *Immunobiology*. 2017. V. 222. № 10. P. 952–959.