

УДК 616.314-08(075.8)

РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ

Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р.

*ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»,
Казань, e-mail: blashkova.s@rambler.ru*

Распространенность воспалительных заболеваний пародонта при применении несъемной ортодонтической техники остается на высоком уровне, при этом клиническая картина гингивита характеризуется маломанифестным и латентным течением, что затрудняет своевременную диагностику и, следовательно, откладывает начало проведения адекватных лечебных и реабилитационных мероприятий. Целью работы явилось исследование α -дефензинов в смешанной слюне у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении с применением несъемной техники. Изучены данные клинико-лабораторного исследования стоматологического статуса 97 пациентов в возрасте 14–24 лет, находящихся на ортодонтическом лечении несъемной аппаратурой. Основную группу составили 54 человека с диагнозом хронический катаральный гингивит. В группу сравнения вошли 43 пациента со здоровыми тканями пародонта. Исследование показало, что у пациентов основной группы в процессе ношения брекет-системы понижается уровень α -дефензина в смешанной слюне, тогда как у пациентов со здоровыми тканями пародонта данный показатель увеличивается от начала ортодонтического лечения. Таким образом, снижение уровня α -дефензина в смешанной слюне может служить прогностическим критерием воспалительных заболеваний в тканях пародонта.

Ключевые слова: хронический катаральный гингивит, иммунитет, α -дефензины, зубочелюстные аномалии, ортодонтическое лечение

THE ROLE OF ENDOGENOUS ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES IN PATIENTS UNDERGOING ORTHODONTIC TREATMENT

Blashkova S.L., Mustafin I.G., Khaliullina G.R.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: blashkova.s@rambler.ru

The prevalence of inflammatory periodontal diseases in orthodontic treatment using fixed appliances remains at a high level. The clinical presentation of gingivitis is characterized by the latency and weak manifestation, which makes it difficult to diagnose it in time and therefore postpones the adequate treatment and rehabilitation activities. The aim of our work was to study the α -defensins in mixed saliva in patients undergoing orthodontic treatment with fixed appliances. We analyzed the data of clinical and laboratory studies of the dental status in 97 patients aged 14–24 years undergoing fixed appliance orthodontic treatment. The main group consisted of 54 patients with chronic catarrhal gingivitis. The comparison group consisted of 43 patients with healthy periodontal tissues. The study showed that the level of α -defensin in mixed saliva in patients of the main group decreased in the process of wearing braces system, whereas in patients with healthy periodontal tissues this indicator increased from the beginning of orthodontic treatment. Thus, the reduced level of α -defensin in mixed saliva can be used as prognostic indicator of inflammatory diseases in the periodontal tissues.

Keywords: chronic catarrhal gingivitis, immunity, α -defensins, dentoalveolar anomalies, orthodontic treatment

Воспалительные заболевания пародонта занимают второе место по частоте и распространенности среди всех стоматологических заболеваний [1]. Интенсивные эпидемиологические исследования заболеваний пародонта привели к существенным изменениям общей концепции этиологии и патогенеза и предопределили новые приоритеты в диагностике и лечении данной патологии [8, 13].

В настоящее время большой интерес представляет изучение антимикробных пептидов, обеспечивающих реализацию защитных и приспособительных реакций организма при инфицировании и стрессорном воздействии [4, 5, 7]. Кроме антимикробной функции они обладают выраженным иммуномодулирующим воздействием, оказывают влияние на продукцию цитокинов, хемотаксис иммунокомпетентных клеток [10].

Антимикробные пептиды обладают уникальными свойствами: они селективно действуют на бактерии, поскольку их катионные молекулы имеют высокое сродство к мембранам бактерий, обогащенным отрицательно заряженными компонентами – липополисахаридом и др. Выработка у бактерий резистентности к пептидам затруднена в связи с особенностями механизма их бактерицидного действия – быстрого повышения проницаемости мембран микроорганизмов, утратой их барьерной функции, приводящей к осмотическому разрушению клеток [3]. Так, недостаточное количество антибактериальных пептидов предрасполагает к возникновению и развитию пародонтита [11].

На сегодняшний день изучено около сотни антимикробных пептидов, которые выявляются в барьерных эпителиальных

тканях, фагоцитирующих в клетках и биологических жидкостях человека, особое место среди которых занимают пептиды ротовой жидкости – дефензины [2, 9]. Установлено, что α - и β -дефензины являются сильными хемоаттрактантами для моноцитов, Т-лимфоцитов и незрелых дендритных клеток [14]. Эти данные демонстрируют связь между экспрессией антимикробных дефензинов и вовлечением иммунокомпетентных клеток в очаг инфекции, способных оказывать длительный гуморальный и/или клеточный ответ после попадания потенциального патогена. Последующие исследования показали, что α - и β -дефензины также обеспечивают антиген-специфические иммунные реакции [15]. Установлено, что пациенты, у которых отсутствуют α -дефензины, страдают частыми и тяжелыми бактериальными инфекциями [12].

Использование антимикробных пептидов в качестве диагностических маркеров для защиты пародонтальных тканей от бактериальной агрессии приобретает все большее значение. S.U. Gorr (2012) представил данные, свидетельствующие, что антимикробные пептиды могут влиять на развитие заболеваний тканей пародонта путем инактивации бактериальных или хост-протеаз или связывать бактериальные токсины, в том числе липополисахариды (например, LL-37). Это коррелирует с данными D. Jonsson и B.O. Nilsson (2012), в которых также показана роль LL-37 в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта. В работе U.K. Gursoy и E. Kononen (2012) рассмотрены общие представления о β -дефензинах и представлены новые аспекты, подчеркивающие их важную роль в деструкции тканей пародонта. В целом, обсуждаемые в литературе открытия значительно расширяют современные представления о роли антимикробных пептидов в механизмах специфической и неспецифической защиты тканей пародонта и открывают новые возможности в профилактике и лечении его заболеваний.

Вышесказанное свидетельствует о том, что в последние годы благодаря быстрому развитию клинической иммунологии внимание исследователей привлекли иммунологические аспекты заболеваний пародонта. Нарушение целостности тканей пародонта в механизмах пародонтита стали относить к иммуноопосредованным заболеваниям [6]. Однако до настоящего времени нет единого мнения по поводу подходов к оценке факторов риска при развитии патологического процесса в тканях пародонта и соотношения его с изменениями местных механизмов иммунной реактивности по-

лости рта. Учитывая сложность иммунологического ответа человеческого организма, практически невозможно считать какой-либо один медиатор воспаления диагностическим маркером заболевания.

Цель исследования: Изучить уровень α -дефензинов в нейтрофилах смешанной слюны у больных с хроническим катаральным гингивитом в сравнении с пациентами со здоровым пародонтом в процессе ортодонтического лечения.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 97 пациентов с разными видами ортодонтической патологии в возрасте от 14 до 24 лет, без признаков воспаления в тканях пародонта. Постановку диагноза проводили согласно рекомендациям ВОЗ, в соответствии с МКБ-10, на основании клинических проявлений заболевания, выявленных в результате организации клинической стоматологической диагностики с использованием основных и дополнительных методов обследования. В процессе ортодонтического лечения пациенты были ранжированы на две группы. Основную группу составили 54 человека, которым в период лечения несъемной аппаратурой был поставлен диагноз хронический катаральный гингивит. Группу сравнения составили 43 пациента без воспалительных процессов в тканях пародонта.

Клинические обследования проводили в динамике – до постановки брекет-системы и в процессе использования ортодонтических конструкций. При клиническом обследовании определяли состояние полости рта по упрощенному гигиеническому индексу Грина-Вермиллиона (ОHI-S). Иммунологическое исследование включало определение содержания α -дефензина до начала лечения зубочелюстных аномалий с применением несъемных конструкций и через 3 месяца ношения брекет-системы.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Excel. Статистический анализ осуществлялся с использованием программ IBM SPSS Statistics 20 и Microsoft Office Excel 2007.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе наблюдения у пациентов основной группы на 3-м месяце после начала ортодонтического лечения отмечались значительные изменения данных клинического обследования в сторону увеличения количества зубного налёта, по сравнению с пациентами группы сравнения. Распределение пациентов по значению индекса ОHI-S представлено в табл. 1.

Таким образом, наблюдается статистически значимое увеличение среднего значения индекса ОHI-S среди пациентов основной группы по сравнению с контрольной

через 3 месяца ношения брекет-системы ($p < 0,01$). При этом различия средних значений индекса до начала лечения – статистически не значимы ($p > 0,05$). Появление различий объясняется прежде всего значительным ростом индекса у пациентов ос-

новной группы в процессе ортодонтического лечения: от исходного среднего значения $0,64 \pm 0,02$ до $1,49 \pm 0,03$ через 3 месяца.

Динамика средних значений индекса Грина-Вермиллиона в основной и контрольной группах представлена на рис. 1.

Таблица 1

Значение индекса ОНІ-S у пациентов основной и контрольной групп на различных этапах ортодонтического лечения

Срок определения индекса ОНІ-S	Основная группа (n = 54)		Контрольная группа (n = 43)		Уровень значимости, p
	min-max	M ± m	min-max	M ± m	
До установки брекет-системы	0,3–1,0	0,64 ± 0,02	0,4–1,1	0,68 ± 0,03	> 0,05
3 месяца ношения	0,9–2,0	1,49 ± 0,03	0,6–1,7	0,93 ± 0,04	< 0,01

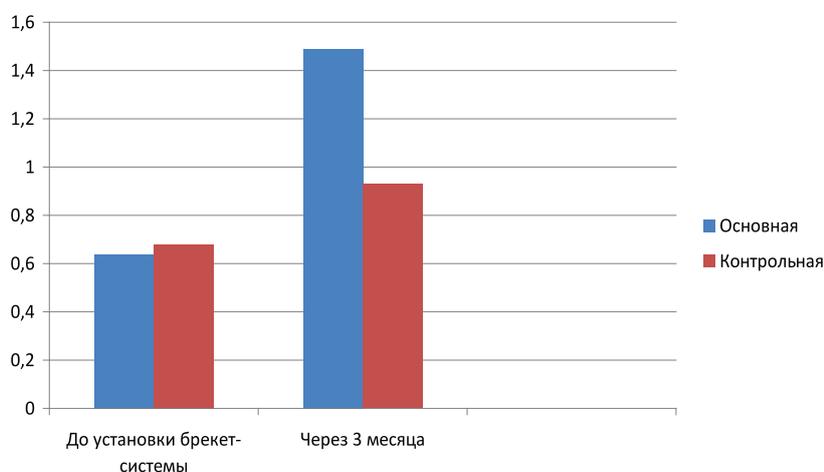


Рис. 1. Динамика среднего значения индекса ОНІ-S в основной и контрольной группах

α-дефензин является одним из показателей иммунного статуса, который оценивали у ортодонтических пациентов в динамике по его содержанию

в смешанной слюне. Значения уровня содержания α-дефензина пациентов основной и контрольной групп отражены в табл. 2.

Таблица 2

Содержание α-дефензина (пг/мл) в смешанной слюне пациентов основной и контрольной групп на разных сроках ортодонтического лечения

Срок измерения показателя	Основная группа (n = 54)		Контрольная группа (n = 43)		Уровень значимости, p
	min-max	M ± m	min-max	M ± m	
До установки брекет-системы	12–1365	469,0 ± 55,7	0– 813	297,1 ± 57,7	< 0,05
Через 3 месяца от начала ортодонтического лечения	18–769	333,5 ± 31,6	5–1096	408,7 ± 53,9	> 0,05

Несмотря на наблюдаемый значительный разброс данных, при сравнении исходного уровня антимикробного пептида до установки брекет-системы были получены статистически значимые различия ($p < 0,05$): в смешанной слюне у пациентов основной группы отмечался более высокий уровень содержания α-дефензина ($469,0 \pm 55,7$), чем в контрольной группе

($297,1 \pm 57,7$). Через 3 месяца ношения брекет-системы значения показателя существенно меняются: в основной группе происходит снижение содержания α-дефензина до $333,5 \pm 31,6$, а в контрольной – увеличение до $408,7 \pm 53,9$. Изменения в основной группе за 3 месяца – статистически значимы ($p < 0,05$). Динамика показателей по группам представлена на рис. 2.

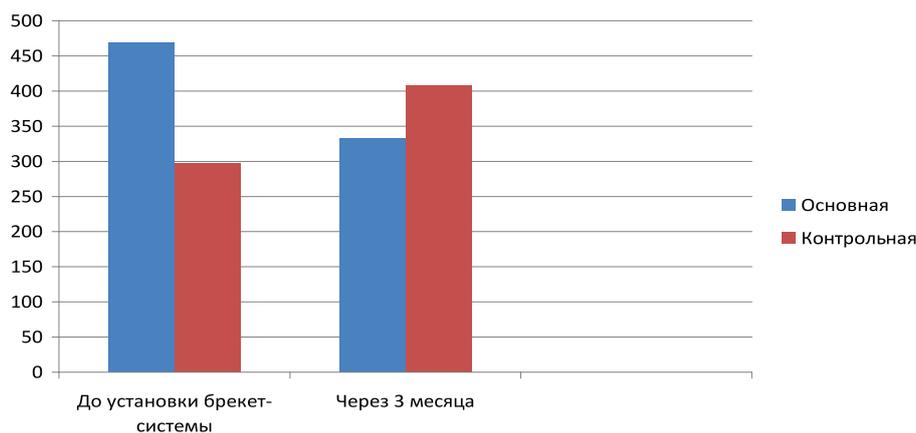


Рис. 2. Динамика содержания α -дефензина (нг/мл) в слюне пациентов основной и контрольной групп

Среднее содержание антимикробного пептида в слюне до установки брекет-системы имеет статистически значимые различия по группам: в основной группе отмечался более высокий уровень содержания α -дефензина, чем в контрольной группе. Однако через 3 месяца ношения брекет-системы в основной группе происходит снижение содержания α -дефензина, а в контрольной – его увеличение. Так, клиническая картина и состояние индекса гигиены у пациентов основной группы свидетельствовали о наличии воспалительных процессов в тканях пародонта.

Заключение

Таким образом, приведенные данные позволяют считать, что снижение уровня α -дефензина у больных с хроническим катаральным гингивитом, находящихся на ортодонтическом лечении, может служить прогностическим критерием при развитии воспалительных процессов в тканях пародонта в процессе лечения зубочелюстных аномалий несъемной аппаратурой.

Список литературы

1. Абакаров С.И. Эффективность рационального протезирования в комплексном лечении пародонтита / С.И. Абакаров, В.В. Свиринов, Д.С. Абакарова [и др.] // Институт Стоматологии. – 2010. – № 3. – С. 50–53.
2. Алешина Г.М. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / Г.М. Алешина, В.Н. Кокряков, О.В. Шамова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2010. – № 4. – С. 149–160.
3. Артамонов А.Ю. Эффекты действия природных антимикробных пептидов и их синтетических аналогов с различными действиями структуры молекулы: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2012. – 23 с.
4. Будихина А.С. α -дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 317–320.

5. Ильяшенко М.Г. Эндогенные антимикробные пептиды и их клинико-патогенетическая значимость при воспалительных заболеваниях кишечника / М.Г. Ильяшенко, Г.Н. Тарасова, А.И. Гусева // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 90–97.

6. Лабис В.В. Бактериальный фактор как участник инфекционно-воспалительного процесса в полости рта / В.В. Лабис, Э.А. Базилян, И.Г. Козлов // Российский стоматологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 19–21.

7. Лазарев В.Н. Антимикробные пептиды и их применение в медицине / В.Н. Лазарев, В.М. Говорун // Биотехнология. – 2010. – № 3. – С. 11.

8. Леонтьев В.К. Профилактика стоматологических заболеваний / В.К. Леонтьев, Г.Н. Пахомов. – М.: Медицинская книга, 2006. – С. 69.

9. Мамчур В.И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) / В.И. Мамчур, А.Э. Левых // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 58–64.

10. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection // Resp. Res. – 2000. – № 1. – P. 141–150.

11. Gorr S.U. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense // Front Oral Biol. – 2012. – Vol. 15. – P. 84–98.

12. Keohane J. Irritable Bowel Syndrome-Type in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Real Association or Reflection of Occult Inflammation // Am. J. Gastroenterol. – 2010 / – Vol. 78. – P. 98–105.

13. Shay K. Oral infections in the Elderly. Part I: Bacterial infections of the Mouth // Clinical Geriatrics. – 2006. – Vol. 14. – P. 36–45.

14. Yang D. Human neutrophil defensins selectively chemo attract naïve T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov, J.J. Oppenheim // J. Leukoc. Biol. – 2000. – Vol. 68, № 1. – P. 9–14.

15. Yang D. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense / D. Yang, A. Biragyn, D.M. Hoover [et al.] // Ann. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 181–215.

References

1. Abakarov S.I. Jeffektivnost' racional'nogo protезirovaniya v kompleksnom lechenii parodontita / S.I. Abakarov, V.V. Svirin, D.S. Abakarova [i dr.] // Institut Stomatologii. 2010. no. 3. pp. 50–53.

2. Aleshina G.M. Sovremennaja koncepcija ob antimikrobnym peptidam kak molekularnyh faktorah immuniteta / G.M. Aleshina, V.N. Kokrjakov, O.V. Shamova [i dr.] // Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2010. no. 4. pp. 149–160.
3. Artamonov A.Ju. Jeffekty dejstvija prirodnyh antimikrobnym peptidov i ih sinteticheskijh analogov s razlichnymi dejstvijami struktury molekuly: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk / A.Ju. Artamonov. SPb., 2012. 23 p.
4. Budihina A.S. A-defenziny antimikrobnym peptidy nejtrofilov: svojstva i funkcii / A.S. Budihina, B.V. Pinegin // Immunologija. 2008. no. 5. pp. 317–320.
5. Il'jashenko M.G. Jendogennym antimikrobnym peptidy i ih kliniko-patogeneticheskaja znachimost' pri vospalitel'nyh zabolevanijah kishhechnika / M.G. Il'jashenko, G.N. Tarasova, A.I. Guseva // Sovremennym problemy nauki i obrazovanija. 2012. no. 2. pp. 90–97.
6. Labis V.V. Bakterial'nyj faktor kak uchastnik infekcionno-vospalitel'nogo processa v polosti rta / V.V. Labis, Je.A. Bazikjan, I.G. Kozlov // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. 2013. no. 4. pp. 19–21.
7. Lazarev V.N. Antimikrobnym peptidy i ih primenenie v medicine / V.N. Lazarev, V.M. Govorun // Biotehnologija. 2010. no. 3. pp. 11.
8. Leont'ev V.K. Profilaktika stomatologicheskijh zabolevanij / V.K. Leont'ev, G.N. Pahomov. M.: Medicinskaja kniga, 2006. pp. 69.
9. Mamchur V.I. Defenziny jendogennym peptidy s anti-infekcionnymi i protivopuholevyymi svojstvami (obzor literatury) / V.I. Mamchur, A.Je. Levyh // Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2012. T.15, no. 2. pp. 58–64.
10. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection // Resp. Res. 2000. no. 1. pp. 141–150.
11. Gorr S.U. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense // Front Oral Biol. 2012. Vol. 15. pp. 84–98.
12. Keohane, J. Irritable Bowel Syndrome-Type in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Real Association or Reflection of Occult Inflammation // Am. J. Gastroenterol. 2010. Vol. 78. pp. 98–105.
13. Shay K. Oral infections in the Elderly. Part I: Bacterial infections of the Mouth // Clinical Geriatrics. 2006. Vol. 14. pp. 36–45.
14. Yang, D. Human neutrophil defensins selectively chemo attract naïve T and immature dendritic cells / D. Yang, Q. Chen, O. Chertov, J.J. Oppenheim // J. Leukoc. Biol. 2000. Vol. 68, no. 1. 9–14.
15. Yang D. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense / D. Yang, A. Biragyn, D.M. Hoover [et al.] // Ann. Rev. Immunol. 2004. Vol. 22, no. 1. pp. 181–215.

Рецензенты:

Герасимова Л.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Уфа;

Анохина А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической и детской стоматологии и ортодонтии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава РФ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 03.04.2014.