

УДК 616.311.2/.3-085.2:615.212.242.275

ВЛИЯНИЕ МЕЛОКСИКАМА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИЛ-1В И ФНО-А В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

¹Самигуллина Л.И., ²Таминдарова Р.Р.¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: liana_sam@inbox.ru;²НИИ пересадки зубов «Vitadent», Уфа, e-mail: alstase@rambler.ru

Целью настоящей работы явилось изучение влияния нестероидного противовоспалительного препарата мелоксикам на содержание в ротовой жидкости провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α при назначении пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) в стадии обострения. В исследовании приняли участие 56 человек, из которых 38 составили пациенты с ХГП, 18 – лица с интактным пародонтом. 20 пациентов получали традиционную пародонтальную терапию, остальные 18 – с момента ее начала принимали мелоксикам по 7,5 мг перорально в течение 14 дней. Определение уровня цитокинов в РЖ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Было показано, что включение мелоксикама в комплексную терапию обострения ХГП легкой и средней степеней тяжести способствует динамичному снижению в РЖ повышенной концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , достигая пика к 14-м суткам.

Ключевые слова: мелоксикам, провоспалительные цитокины, хронический пародонтит

THE EFFECT OF MELOXICAM ON THE CONTENT OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IL-1B AND TNF-A IN ORAL FLUID OF PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC PERIODONTITIS

¹Samigullina L.I., ²Tamindarova R.R.¹Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: liana_sam@inbox.ru;²SRI «Vitadent», Ufa, e-mail: alstase@rambler.ru

The purpose of the present study was to assess the effect of non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam on the content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α in oral fluid of patients with exacerbation of chronic periodontitis. The study involved 56 people, 38 of which included patients with CGP, 18 persons with intact periodontium. 20 patients received traditional periodontal therapy, and the remaining 18 since its inception took meloxicam 7.5 mg orally for 14 days. Determination of cytokine levels in oral fluid was performed by ELISA. It was shown that the addition of meloxicam for the treatment of chronic periodontitis mild and moderate severity in the acute stage promotes dynamic reduction in oral fluid elevated concentrations of proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α , reaching a peak of 14-th day.

Keywords: meloxicam, pro-inflammatory cytokines, chronic periodontitis

В последние годы важную роль в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (ХГП) многие исследователи отводят цитокинам. Они являются ведущими медиаторами воспаления, контролирующими его на всех этапах иммунного ответа хозяина, начиная от инвазии пародонта микроорганизмами и заканчивая деструкцией альвеолярной кости.

При ХГП в пораженных тканях продуцируется избыточное количество провоспалительных цитокинов, среди которых особое внимание заслуживают интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [1, 6, 9]. Эти медиаторы вовлечены в различные патогенетические звенья деструкции костной ткани: с одной стороны, активируя деятельность остеокластов, с другой – подавляя выживаемость и функциональную

активность остеобластов. Считается, что преимущественно ФНО- α и ИЛ-1 β ответственны за резорбцию твердых и мягких структур пародонта [7, 8, 5].

Литературные данные о роли указанных цитокинов в патогенезе ХГП обобщены нами в обзорной статье [2].

В наших предыдущих исследованиях мы показали клинико-рентгенологическую эффективность применения в составе комплексной терапии пациентов с ХГП легкой и средней степеней тяжести в стадии обострения нестероидного противовоспалительного препарата мелоксикам [3, 4].

Цель данной работы заключалась в изучении влияния мелоксикама на динамику уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α в ротовой жидкости пациентов с обострением ХГП легкой и средней степеней тяжести.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 56 человек, из которых 38 составили пациенты, 18 – лица с интактным пародонтом.

Критерии включения пациентов: лица обоого пола в возрасте от 18 до 65 лет с ХГП легкой и средней степеней тяжести в стадии обострения, минимум 18 сохранившихся зубов за исключением 3-х моляров, отсутствие общесоматической патологии, беременности и лактации; отсутствие пародонтальной, а также системной антибактериальной и противовоспалительной терапии в течение последних 6 месяцев, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для проведения наблюдений пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: пациенты с ХГПЛС и ХГПСС. В свою очередь, участники каждой из этих групп были разбиты на 2 подгруппы, в одной из которых пациенты получали традиционную пародонтальную терапию, в другой – дополнительно к ней принимали мелоксикам (по 7,5 мг 1 раз в день) в течение 14 дней (начиная со дня вмешательства).

Забор ротовой жидкости (РЖ) у всех участников исследования осуществлялся в первой половине дня без стимуляции слюноотделения через 10 минут после полоскания рта 0,9%-м раствором натрия хлорида. Перед процедурой рекомендовалось воздержаться от приема пищи, курения и гигиены ротовой полости. Материал собирали в 1,5-миллилитровые микропробирки «Эппендорф». Полученные образцы РЖ немедленно замораживались и хранились до момента исследования не более 4-х месяцев.

Определение уровня ИЛ-1 β и ФНО-а в РЖ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета лицензионных программ «Statistica 10.0». Для оценки достоверности различий между средними величинами использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в ротовой жидкости пациентов с ХГПЛС в стадии обострения изначально было выше такового у лиц с интактным пародонтом (в 2,6 раза).

Традиционная терапия ХГПЛС сопровождалась статистически значимым ростом концентрации ИЛ-1 β к 7-му дню наблюдения с последующим снижением до исходных значений к 14-му дню и сохранением на данном уровне к 28-му дню. К концу лечения, таким образом, содержание данного цитокина в ротовой жидкости было сопоставимо с параметрами до его начала и оставалось выше соответствующего показателя участников исследования без патологии пародонта. Увеличение содержания ИЛ-1 β к 7-му дню наблюдения указывает на то, что манипуляции на пародонте, ввиду

травматизации тканей, сами сопровождаются флогогенными явлениями, которые могут усугублять деструктивные эффекты уже имеющегося воспалительного процесса, тормозя тем самым процесс репаративной регенерации поврежденных структур.

В группе пациентов, которые после традиционного пародонтального лечения в течение 14 дней принимали мелоксикам, уровни ИЛ-1 β в ротовой жидкости в различные сроки наблюдения были статистически значимо ниже исходной концентрации. На 7-й день его содержание было ниже первоначального в 1,4 раза, на 14-й – в 2,5 раза, оставаясь таковым к 28-му дню. То есть включение мелоксикама в комплекс лечебных мероприятий при обострении ХГПЛС способствовало снижению повышенного уровня ИЛ-1 β , достигая пика к 14-му дню. Также можно заключить, что мелоксикам оказывал превентивное действие в отношении воспаления, индуцируемого пародонтальной терапией. Примечательно, что к концу наблюдения (14-й и 28-й дни) уровни исследуемого цитокина в группе лиц с ХГПЛС и интактным пародонтом статистически значимо не отличались (рис. 1).

Аналогичная закономерность была зарегистрирована в группах пациентов с ХГПСС. Исходный уровень ИЛ-1 β в их ротовой жидкости был выше соответствующего показателя у лиц без патологии пародонта (в 3,6–3,8 раза).

На фоне традиционного пародонтального лечения ХГПСС к 7-му дню наблюдения отмечался рост концентрации ИЛ-1 β , которая к 14-му дню возвращалась к первоначальным цифрам и оставалась таковой к 28-му дню.

В группе пациентов, получавших адъювантную терапию мелоксикамом, содержание ИЛ-1 β в ротовой жидкости в различные сроки наблюдения было статистически значимо ниже исходного. Так, на 7-й день его содержание было ниже первоначально в 1,4 раза, на 14-й – в 2,9 раза, оставаясь на данном уровне к 28-му дню. То есть, как и в случае добавления мелоксикама к стандартной терапии ХГПЛС, использование его в лечении ХГПСС сопровождалось снижением повышенного уровня ИЛ-1 β , пик которого достигался к 14-му дню. К концу наблюдения (14 и 28-й дни) содержание исследуемого цитокина в группе лиц с ХГПСС и интактным пародонтом статистически значимо не отличалось.

При изучении динамики уровня ФНО-а в ротовой жидкости пациентов, получающих терапию ХГП легкой и средней степеней тяжести в стадии обострения, также был выявлен ряд закономерностей.

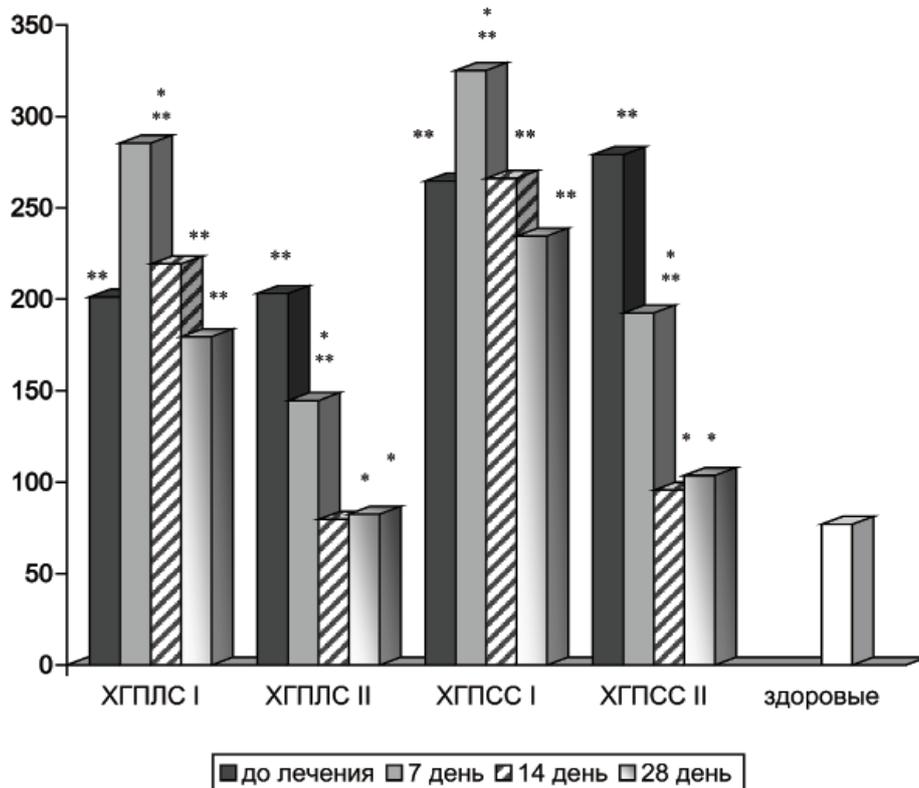


Рис. 1. Динамика ИЛ-1β (пг/мл) в ротовой жидкости пациентов с ХГП в зависимости от метода терапии:

I – пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, получавшие традиционную пародонтальную терапию;
 II – пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, которые помимо традиционной пародонтальной терапии принимали мелоксикам (7,5 мг перорально в течение 14 дней);

* – различие достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателям до лечения;

** – различие достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателям здоровых лиц

Изначальная концентрация данного цитокина у всех пациентов была выше по сравнению с таковой у здоровых участников исследования.

На фоне традиционной терапии у пациентов с ХГПЛС содержание ФНО-α в ротовой жидкости к 7-му дню по сравнению с исходным уровнем не менялось (хотя имело тенденцию к снижению), к 14-м суткам уменьшалось относительно него в 1,79 раза и сохранялось таковым к 28-м суткам (рис. 2).

В группе пациентов, которые после традиционного пародонтального лечения в течение 14 дней принимали мелоксикам, концентрация ФНО-α в ротовой жидкости к 7-му дню по сравнению с исходными величинами статистически значимо была меньше в 1,6 раза; к 14-му – в 2,7 раза, оставаясь на этом уровне к 28-му дню.

То есть, согласно полученным результатам, проведенная пародонтальная терапия в обеих исследуемых группах пациентов с ХГПЛС в стадии обостре-

ния способствовала снижению уровня ФНО-α в ротовой жидкости. Однако на фоне мелоксикама этот эффект достигался в более ранние сроки (к 7-му дню) и статистически значимо был сильнее относительно группы контроля (как на 14-й, так и 28-й дни наблюдения). Следует заметить, что у всех пациентов к окончанию наблюдения содержание ФНО-α в ротовой жидкости хоть и уменьшалось по сравнению с исходными параметрами, тем не менее превышало показатели здоровых лиц.

Аналогичные данные были получены в ходе лечения пациентов с ХГПСС.

После традиционной терапии у пациентов с ХГПСС концентрация ФНО-α в ротовой жидкости к 7-му дню по сравнению с исходным уровнем не менялась (хотя имела тенденцию к снижению), к 14-м суткам уменьшалась относительно него в 2,4 раза и сохранялась таковой к 28-м суткам.

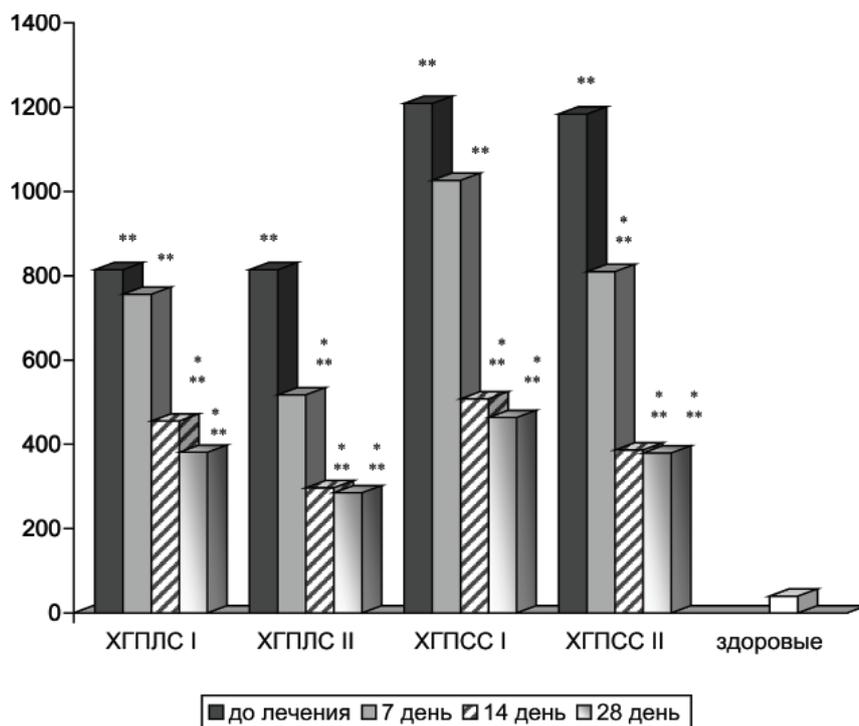


Рис. 2. Динамика ФНО-а (пг/мл) в ротовой жидкости пациентов с ХГП в зависимости от метода терапии:

I – пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, получавшие традиционную пародонтальную терапию;
 II – пациенты с ХГПЛС и ХГПСС, которые помимо традиционной пародонтальной терапии принимали мелоксикам (7,5 мг перорально в течение 14 дней);

* – различие достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателям до лечения;
 ** – различие достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателям здоровых лиц

У пациентов, которые после традиционного пародонтального лечения в течение 14 дней принимали мелоксикам содержание ФНО-а в ротовой жидкости к 7-му дню по сравнению с изначальными показателями статистически значимо было меньше в 1,5 раза; к 14-му – в 3,1 раза, оставаясь на этом уровне к 28-му дню. То есть, как и в случае применения мелоксикама в терапии ХГПЛС, использование его при ХГПСС выявило преимущества перед общепринятым лечением: снижение концентрации ФНО-а в ротовой жидкости происходило быстрее, чем в группе контроля (к 7-му дню), и было более интенсивным относительно нее (как на 14-й, так и 28-й дни наблюдения).

Таким образом, проведенные исследования показали, что включение мелоксикама в комплексную терапию обострения ХГП легкой и средней степеней тяжести не только превентивует на ранних сроках явления воспаления, индуцируемые манипуляциями на пародонте, но и способствует динамичному снижению в ротовой жидкости повышенной концентрации провос-

палительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО-а, достигая пика к 14-м суткам. Данный механизм может лежать в основе клинико-рентгенологической эффективности мелоксикама в лечении ХГП, о которой нами сообщалось ранее.

Список литературы

1. Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2007. – 24 с.
2. Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р. Провоспалительные цитокины ФНО- α и ИЛ-1 β в регуляции метаболизма костной ткани и их роль в патогенезе хронического пародонтита // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. URL: www.science-education.ru/117-13354 (дата обращения: 26.02.2015).
3. Самигуллина Л.И., Таминдарова Р.Р. Влияние мелоксикама на состояние альвеолярной костной ткани пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в стадии обострения // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-2. – С. 347–349.
4. Таминдарова Р.Р., Самигуллина Л.И. Клиническая эффективность применения мелоксикама в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 27–29.

5. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response // *Dent Today*. – 2010. – Vol. 29, № 9. – P. 60–62.

6. Ertugrul A., Sahin H., Dikilitas A. et al. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis // *J.Periodontal Res.* – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 44–51.

7. Graves D., Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 74, № 3. – P. 391–401.

8. Polak D., Wilensky A., Shapira L. et al. Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* / *Fusobacterium nucleatum* infection: bone loss and host response // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36, № 5. – P. 406–410.

9. Yin L., Li L., Pan Y. et al. IL-1 beta mRNA and TNF-alpha mRNA expression in gingival tissues of patients with adult periodontitis // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* – 2001. – Vol. 19, № 5. – P. 318–321.

References

1. Zaytseva E.M. *Kliniko-mikrobiologicheskie paralleli I tsitokinovyy profil u bolnykh parodontitom na fone kompleksnogo lecheniya s ispolzovaniem linimenta tsikloferona* (Clinical and microbiological parallel and cytokine profile in patients with periodontal disease on the background of complex treatment with the use of cycloferon liniment). Saratov, 2007. 24 p.

2. Samigullina L.I., Tamindarova R.R. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2014, no.3. URL: www.science-education.ru/117-13354 (data obrascheniya: 26.02.2015).

3. Samigullina L.I., Tamindarova R.R. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2014, no. 4–2. pp. 347–349.

4. Tamindarova R.R., Samigullina L.I. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*, 2015, no. 1. pp. 27–29.

5. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response // *Dent Today*. 2010. Vol. 29, no. 9. pp. 60–62.

6. Ertugrul A., Sahin H., Dikilitas A. et al. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis // *J.Periodontal Res.* 2013. Vol. 48, no. 1. pp. 44–51.

7. Graves D., Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction // *J. Periodontol.* 2003. Vol. 74, no. 3. pp. 391–401.

8. Polak D., Wilensky A., Shapira L. et al. Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* / *Fusobacterium nucleatum* infection: bone loss and host response // *J. Clin. Periodontol.* 2009. Vol. 36, no. 5. pp. 406–410.

9. Yin L., Li L., Pan Y. et al. IL-1 beta mRNA and TNF-alpha mRNA expression in gingival tissues of patients with adult periodontitis // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2001. Vol. 19, no. 5. pp. 318–321.

Рецензенты:

Хасанов Р.А., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФНО, ДПО «БМИ», г. Уфа;

Аглетдинов Э.Ф., д.м.н., ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 02.03.2015.