

8.Гаврилова О.А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей. (Обзор литературы) //ActabiomedicalScientifica,2017.Том 2,№4.С.15-22.

9.Жиронкина(Питерская) Е А, Буриков М А Интенсивность процессов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в крови больных желчнокаменной болезнью при ГБО терапии //В сб.тр. IV межвузовской межд. Конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении». -Ростов-на-Дону,2005-С85-86

10.Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. (1988) Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. №1. 16–19

11.Ротовая жидкость как объект оценки функционального состояния организма человека / М. В. Постнова [и др.] // Вестн. Волгоградск. гос. ун-та. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 246-253.

12. [Селезнева Э.Я. Быстровская Е.В. Орлова Ю.Н. Коричева Е.С. Мечетина Т.А.](#) //Алгоритм диагностики и лечения желчнокаменной болезни. [«РМЖ» №13 от 13.07.2015](#) с. 730.

13. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, Vlasov BY, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Dolgikh MI. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2013. 154 (6), 731-733.

14. Paschalis V, Theodorou AA, Kyparos A, Dipla K, Zafeiridis A, Panayiotou G, Vrabas IS, Nikolaidis MG. Low vitamin C values are linked with decreased physical performance and increased oxidative stress: reversal by vitamin C supplementation. // *European Journal of Nutrition*, 2016. 55 (1), 45-53

УДК: 616.314.18-002.4:577.27

**РОЛЬ ЦИТОКИНОВ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ОЦЕНКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА
НА ФОНЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА У КУРСАНТОВ
ВЕДОМСТВЕННОГО ИНСТИТУТА
О.Ф. Ситдикова, М.Ф. Кабирова**

Башкирский Государственный Медицинский Университет

Ситдикова Олеся Фавиловна- заочный аспирант кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, Башкирский Государственный Медицинский Университет, г.Уфа, ул. Ленина 3, jdreams@ya.ru

Кабирова Миляуша Фаузиевна- д.м.н., профессор, декан кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Ленина, 3, kabirova_milya@list.ru

**THE ROLE OF ORAL CYTOKINES IN THE ASSESSMENT OF PERIODONTAL
DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS IN
CADETS OF THE DEPARTMENTAL INSTITUTE**

O.F. Sitdikova, M.F. Kabirova

Bashkir State Medical University

Sitdikova Olesya Favilovna - correspondence postgraduate student of the Department of Therapeutic Dentistry with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Lenin St. 3, jdreams@ya.ru

Kabirova Milyausha Fauziyevna- MD, Dean of the Department of Therapeutic Dentistry with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Lenin, 3, kabirova_milya@list.ru

Аннотация

Предмет. Особое внимание к анализу цитокиновой продукции при заболеваниях пародонта, сопутствующих стрессу, объясняется молекулярным факторам иммунной системы, секретируемым как полиморфноядерными лейкоцитами, так и мононуклеарными клетками [5, 7].

Цель исследования- оценка роли цитокинов полости рта при гингивите/пародонтите легкой степени тяжести у курсантов ведомственного института на фоне психоэмоционального стресса

Методология. Обследовали 71 курсантов ведомственного института, в возрасте 18-23 лет с 1 по 4 курс. У 26 курсантов было выявлено наличие гингивита/пародонтита легкой степени тяжести (группа I), а группой сопоставления служили 45 курсантов без явлений поражения пародонта (группа II). Иммунологические исследования проводились в лаборатории кафедры биохимии и биотехнологии Башкирского Государственного Университета.

Результаты Корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь между уровнем ИЛ-1 β в слюне, развитием депрессии и заболеванием пародонта, а уровень такой корреляционной взаимосвязи оказался довольно высоким ($p < 0,001$). ТФР β - был корреляционно связан только с депрессией, причем корреляция была отрицательной. Цитокин ИЛ-12 имел тенденцию к повышению уровня при одновременном наличии депрессии и заболевания пародонта, хотя этот рост не был статистически значимым и выявлялся только на уровне корреляций.

Выводы Основное патогенетическое значение имеют ИЛ-1 β и ТФР β , а вспомогательное - ИЛ-12 и ФНО α ., сопровождающих развитие депрессии и заболевания пародонта. При этом цитокины ИЛ-1 β и ФНО- α связаны с выраженностью воспалительных изменений в пародонте.

Ключевые слова: цитокины, стресс, пародонт

Annotation

Subject. Particular attention to the analysis of cytokine production in periodontal diseases associated with stress is explained by molecular factors of the immune system secreted by both polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells [5, 7].

The aim of the study was to assess the role of oral cytokines in gingivitis/periodontitis of mild severity in cadets of the departmental institute against the background of psychoemotional stress

Methodology. 71 cadets of the departmental institute, aged 18-23 years from 1st to 4th year, were examined. The presence of gingivitis/periodontitis of mild severity was revealed in 26 cadets (group I), and 45 cadets without periodontal lesions (group II) served as a comparison group. Immunological studies were conducted in the laboratory of the Department of Biochemistry and Biotechnology of Bashkir State University.

Results Correlation analysis confirmed the relationship between the level of IL-1 β in saliva, the development of depression and periodontal disease, and the level of such correlation was quite high ($p < 0.001$). TFR β - was correlated only with depression, and the correlation was negative. Cytokine IL-12 tended to increase in the presence of depression and periodontal disease at the same time, although this increase was not statistically significant and was detected only at the level of correlations.

Conclusions. The main pathogenetic significance is IL-1 β and TFR β , and auxiliary - IL-12 and TNF α ., accompanying the development of depression and periodontal disease. At the same time, the cytokines IL-1 β and TNF- α are associated with the severity of inflammatory changes in the periodontal.

Keywords: cytokines, stress, periodontal disease

Актуальность

Комплексный анализ стоматологического, микробиологического и иммунного статуса курсантов ведомственного института, дающих как эустрессовые, так и дистрессовые реакции на психоэмоциональный стресс, заслуживает отдельного обсуждения. Характерным

изменениям в условиях психоэмоционального стресса подвержена система цитокинов [3,6] В период учебного процесса у курсантов ведомственного института значительно возрастает частота гингивитов, что совпадает с ростом содержания в слюне кортизола, а в десневой жидкости - как провоспалительного цитокина ИЛ-6, так и цитокина противовоспалительного действия - ИЛ-10 [2,7,9].

Материалы и методы

Группа обследованных состояла из 71 человек – курсанты 1-4 курсов Уфимского Юридического Института Министерства Внутренних дел Российской Федерации по Республике Башкортостан (УЮИ МВД РФ по РБ), которые до участия в исследовании прошли полное медицинское обследование в виде военно- врачебной комиссии (ВВК). Исследование проводилось с разрешения начальника института УЮИ МВД РФ полковника полиции А.С. Ханахмедова. Все обследованные входили в одну возрастную категорию с очень узким диапазоном различий (18-23 года), поэтому возрастные характеристики курсантов не анализировались. Иммунологические исследования проводились в лаборатории кафедры биохимии и биотехнологии Башкирского Государственного Университета (зав.кафедрой профессор Башкатов С.А). Забор материала проводился натощак, с утра. Статистическую обработку проводили на основе пакета программ SPSS для персонального компьютера (версия 21).

Результаты и их обсуждение

Уровни цитокинов устанавливались в 4-х группах, сформированных с учетом развития депрессии и поражения пародонта как проявлений психоэмоционального стресса.

- группа I - есть признаки депрессии, явлений воспаления пародонта не отмечено (14 человек);
- группа II - есть признаки депрессии, отмечены явления гингивита/пародонтита легкой степени тяжести (16 человек);
- группа III - депрессия отсутствует, явлений воспалений пародонта не отмечено (31 человек);
- группа VI - депрессия отсутствует, отмечены явления гингивита/пародонтита легкой степени тяжести (10 человек). Результаты этого исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1. Уровни цитокинов в ротовой жидкости курсантов с наличием или отсутствием признаков депрессии и поражения пародонта

Цитокины ротовой жидкости	Медиана [минимум; максимум] уровней цитокинов				r ₁ r ₂ r ₃ r ₄
	Депрессия +, n = 30		Депрессия -, n = 41		
	(I) Поражение пародонта - n = 14	(II) Поражение пародонта + n = 16	(III) Поражение пародонта - n = 31	(IV) Поражение пародонта + n = 10	
ИЛ-4 (пг/мл)	3,9 [2,3; 8,41]	4,8 [2,7; 15,9]	4,5 [1,94; 13,4]	4,5 [3,8; 5,44]	0,354 0,879 0,695 0,692
ИЛ-12	30,0	34,0	31,2	30,9	0,503 0,649

(пг/мл)	[16,8; 44,4]	[18,0; 105,7]	[17,1; 74,03]	[15,0; 195,5]	0,556 0,895
ИФН γ (пг/мл)	14,8 [5,3; 22,8]	14,0 [8,5; 81,61]	15,1 [8,40; 58,1]	18,8 [7,60; 38,97]	0,877 0,191 0,548 0,290
ИЛ-1 β (пг/мл)	131,3 [12,7; 210]	725,6 [198,6; 828,9]	58,1 [17,05; 214,5]	153,2 [62,5; 232,0]	<0,001 0,001 0,020 <0,001
ФНО α (пг/мл)	19,3 [7,5; 40,3]	11,4 [9,83; 20,55]	18,5 [7,3; 67,3]	12,5 [7,40; 39,53]	0,181 0,171 0,556 0,895
ИЛ-10 (пг/мл)	36,3 [21,6; 74,7]	32,8 [19,7; 141,4]	40,5 [21,7; 150,9]	46,8 [18,6; 74,7]	0,503 0,605 0,641 0,895
ТФР β (пг/мл)	51,2 [16,6; 73,8]	68,6 [39,9; 158,0]	56,0 [30,4; 90,8]	51,5 [44,0; 60,1]	0,016 0,078 0,111 ,008

Примечание: n - число курсантов; p₁ - вероятность различий между группами I и II; p₂ - вероятность различий между группами III и IV; p₃ - вероятность различий между группами I и III; p₄ - вероятность различий между группами II и IV; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p < 0,05

Только два цитокина демонстрируют достоверность различий в исследуемых группах - ИЛ1 β и ТФР β . Интерлейкин-1 β , относящийся к группе провоспалительных цитокинов и продуцируемый преимущественно моноцитами/макрофагами, показывает довольно значительный рост у обследуемых курсантов во всех случаях, кроме тех, когда психоэмоциональный стресс не сопровождается ни явлениями депрессии, ни развитием гингивита/пародонтита легкой степени тяжести. Наличие депрессии без поражения пародонта сопровождается достоверным ростом содержания этого цитокина в ротовой жидкости в 2,3 раза, а присоединение гингивита/пародонтита легкой степени тяжести приводит к резкому возрастанию его уровня еще в 5,5 раза (всего в 12,5 раз). Рост уровня ИЛ-1 β в слюне при заболеваниях пародонта в отсутствие депрессии, хотя и является статистически значимым, но значительно меньше - в 2,6 раза. Значительное возрастание уровня этого провоспалительного цитокина при дистрессовом характере реакции на психоэмоциональный стресс наблюдается и в отсутствие заболевания пародонта и, более того, не сопровождается ростом еще одного провоспалительного фактора - ФНО α , вырабатываемого преимущественно лимфоцитами клеточного иммунного ответа (в первую очередь, Т-хелперами 1-го типа), функциональная активность которых, судя по уровню секреции ими других цитокинов, например, ИФН γ , существенно не изменяется. По всей вероятности, причина этого явления кроется в зарегистрированном нами более высоком содержании у курсантов с депрессией и явлениями поражения пародонта ТФР β . Трансформирующий фактор β относится к цитокинам с выраженным супрессорным воздействием на клетки иммунной системы. Он может вырабатываться как клетками врожденного иммунного ответа (моноцитами/макрофагами),

так и регуляторными Т-клетками. Учитывая достоверный рост этого цитокина в ротовой жидкости в условиях максимального нарастания ИЛ-1 β можно предположить, что при гингивите/пародонтите легкого течения на фоне психоэмоционального дистресса, ТФР β вырабатывается, скорее всего, моноцитами/макрофагами и является отражением ведущей роли врожденного иммунитета при стрессовых реакциях. Как следует из таблицы 2, степень выраженности воспалительных процессов в десне достоверно связана с содержанием провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости обследованных курсантов: чем сильнее выраженность воспаления, тем выше уровень цитокинов - ИЛ-1 β и ФНО α . При этом ТФР β , как и остальные цитокины, не показывают взаимосвязи с указанным признаком.

Для уточнения полученных данных по роли цитокинов при психоэмоциональном стрессе был выполнен корреляционный анализ по выявлению взаимосвязи этих главных посредников иммунных реакций с явлениями депрессии и поражения пародонта. Результаты выявления корреляционных связей представлены в таблице 3.

Таблица 2. Уровни цитокинов ротовой жидкости курсантов с воспалением десны разной степени выраженности в зависимости от депрессии

Цитокины ротовой жидкости	Медиана [минимум; максимум] уровней цитокинов			Сравниваемые признаки	p ₁ p ₂ p ₃
	Слабая выраженность воспаления (Л), n = 14	Умеренная выраженность воспаления (С), n = 16	Сильная выраженность воспаления (Т), n = 31		
1	2	3	4	5	6
ИЛ-4 (пг/мл)	5,8 [4,45; 7,10]	4,5 [2,7; 15,9]	4,8 [2,7; 6,2]	Л - С	0,798
				С - Т	0,663
				Л - Т	0,432
ИЛ-12 (пг/мл)	28,5 [15,0; 41,9]	39,1 [15,0; 295,5]	24,5 [16,9; 105,7]	Л - С	0,349
				С - Т	0,384
				Л - Т	0,432
ИФН γ (пг/мл)	22,0 [21,1; 22,8]	24,6 [8,5; 81,61]	13,8 [8,5; 55,7]	Л - С	0,798
				С - Т	0,345
				Л - Т	0,295
ИЛ-1 β (пг/мл)	116,3 [62,5; 170]	198,6 [4,85; 828,9]	665,5 [154,2; 828,9]	Л - С	0,670
				С - Т	0,049
				Л - Т	0,048
ФНО α (пг/мл)	7,8 [7,4; 8,3]	11,4 [7,4; 39,5]	17,6 [10,9; 39,5]	Л - С	0,105
				С - Т	0,245
				Л - Т	0,037
ИЛ-10 (пг/мл)	30,7 [18,6; 42,8]	46,8 [18,6; 141,4]	27,4 [19,7; 141,4]	Л - С	0,201
				С - Т	0,611
				Л - Т	0,600

ТФРβ (пг/мл)	61,7 [49,6; 73,8]	60,1 [39,9; 158,0]	60,3 [39,9; 158,0]	Л - С	0,670
				С - Т	0,828
				Л - Т	0,793

Примечание: n - число курсантов; p_1 - вероятность различий между группами слабой и умеренной выраженности воспаления; p_2 - вероятность различий между группами умеренной и сильной выраженности воспаления; p_3 - вероятность различий между группами слабой и сильной выраженности воспаления; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$

Для уточнения полученных данных по роли цитокинов при психоэмоциональном стрессе был выполнен корреляционный анализ по выявлению взаимосвязи этих главных посредников иммунных реакций с явлениями депрессии и поражения пародонта. Результаты выявления корреляционных связей представлены в таблице 3.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между уровнями цитокинов в ротовой жидкости, наличием депрессии и поражения пародонта у курсантов при психоэмоциональном стрессе

Цитокины	Наличие депрессии	Наличие гингивита/пародонтита легкого течения
ИЛ-4	0,081	0,092
ИЛ-12	-0,128	0,241
ИФНγ	-0,056	0,181
ИЛ-1β	0,564	0,583
ФНОα	-0,226	-0,228
ИЛ-10	-0,032	-0,037
ТФРβ	-0,271	-0,109

Примечание: серым цветом обозначена достоверность корреляционных связей при $p < 0,05$

Корреляционный анализ полностью подтвердил взаимосвязь между уровнем ИЛ-1β в слюне, развитием депрессии и заболеванием пародонта, а уровень такой корреляционной взаимосвязи оказался довольно высоким ($p < 0,001$). Вторым информативный цитокин - ТФРβ - был корреляционно связан только с депрессией, причем корреляция была отрицательной. Это согласуется с наиболее низкими значениями этого цитокина в группе с наличием депрессии, но без гингивита/пародонтита легкой степени течения. В условиях, когда присоединялось заболевание пародонта, уровень этого цитокина достоверно повышался, что, по всей вероятности, нивелировало влияние депрессии, о чем и свидетельствует исчезновение корреляций. Так же, корреляции позволили выявить еще один информативный цитокин - ИЛ-12, уровень которого достоверно положительно коррелировал с наличием явлений гингивита/пародонтита легкой степени течения. Действительно, этот цитокин имел тенденцию к повышению уровня при одновременном наличии депрессии и заболевания пародонта, хотя этот рост не был статистически значимым и выявлялся только на уровне корреляций.

Заключение

Основное патогенетическое значение имеют ИЛ-1 β и ТФР β , а вспомогательное - ИЛ-12 и ФНО α .,сопровождаящих развитие депрессии и заболевания пародонта. При этом цитокины ИЛ-1 β и ФНО- α связаны с выраженностью воспалительныхизменений в пародонте.

Литература

1. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В. Патогенетическое обоснование новых подходов к оценке состояния тканей полости рта при хроническом генерализованном пародонтите. Проблемы стоматологии. 2018;14;4:14-18. [V.V. Bazarny, L.G. Polushina, A.Yu. Maksimova, E.N. Svetlakova, Yu.V. Mandra. Pathogenetic justification of new approaches to assessing the state of oral tissues in chronic generalized periodontitis. Actual problems in dentistry.2018;14;4:14-18. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36777701>
2. Васильева Н.А., Булгакова А.И., Имельбаева Э.А. и др. Особенности локального иммунитета полости рта при традиционной терапии воспалительных заболеваний пародонта. Проблемы стоматологии. 2018;14(3):11-16. [N.A. Vasilyeva, A.I. Bulgakova, E.A. Imelbaeva et al. Features of local immunity of the oral cavity in traditional therapy of inflammatory periodontal diseases. Actual problems in dentistry. 2018;14(3):11-16. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36458685>
3. Гилева О.С. Консервативно-профилактическая стоматология: современные тренды развития. Пермский медицинский журнал. 2018;35(6):61-72. [O.S. Gileva. Conservative-preventive dentistry: modern development trends. Perm Medical Journal. 2018;35(6):61-72. (In Russ.)].
5. Давтян Г.А., Спиридонова С.А., Успенская О.А., Шевченко Е.А. Изменение гормонального фона у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом. Эндодонтия Today. 2019;17(4):16-20. [G.A. Davtyan, S.A. Spiridonova, O.A. Uspenskaya, E.A. Shevchenko. Changes in hormonal levels in persons with chronic generalized periodontitis. Endodontics Today. 2019;17(4):16-20. (In Russ.)]
4. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Учебное пособие. Под ред. Успенской О. А., Жулева Е. Н. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии. 2017: 504. [Diseases of the oral mucosa. Textbook. Eds. O. A. Uspenskaya, E. N. Zhuleva. N. Novgorod: Publishing house of the Nizhny Novgorod State Medical Academy. 2017: 504. (In Russ.)].
5. Кузнецова Н.С., Кабилова М.Ф., Герасимова Л.П., Хайбуллина Р.Р., Когина Э.Н., Мифтахова З.К. Показатели гемодинамики тканей пародонта у лиц молодого возраста в состоянии психоэмоционального напряжения. Проблемы стоматологии. 2018;14;1:37-42. [N.S. Kuznetsova, M.F. Kabirova, L.P. Gerasimova, R.R. khaybullina, E.N. Kogina, Z.K. Miftakhova. Indicators of hemodynamics of periodontal tissues in young people in a state of psychoemotional stress. Actual problems in dentistry.2018;14;1:37-42. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32840687>
6. Крайнов С. В., Михальченко В. Ф., Яковлев А. Т. и др. «Глубина пародонтального кармана» или «величина потери прикрепления», какой параметр выбрать в геронтостоматологии. Проблемы стоматологии. 2017; 4: 9–14. [S. V. Krainov, V. F. Mikhailchenko, A. T. Yakovlev et al. "The Depth of the periodontal pocket" or "value of loss of attachment" which option to choose gerontechnology? Actual problems in dentistry. 2017; 4: 9–14. (In Russ.)].
7. Любомирский Г. Б. Анализ функциональных показателей состояния пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в динамике лазеротерапии. Аспирантский вестник Поволжья. 2018; 5–6: 152–161. [G. B. Lyubomirsky. Analysis of functional indicators of periodontal condition in patients with chronic generalized periodontitis in the dynamics of laser therapy. Postgraduate Bulletin of the Volga region. 2018; 5–6: 152–161. (In Russ.)].
8. Мамедов Р.М., Садыгова Н.Н., Ибрагимова Л.К. Оптимизация методов профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта. Проблемы стоматологии. 2019;15;2:114-121. [R.M. Mamedov, N.N. Sadigova, L.K. Ibragimova. Optimization of methods of prevention and treatment of inflammatory periodontal diseases. Actual problems in dentistry. 2019;15;2:114-121. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=39165973>
9. Mangold A. R., Torgerson R. R., Rogers R. S. Diseases of the tongue // Clinics in Dermatology. – 2016; 34, 4: 458–469. doi.org/10.1016/j. clindermatol. 2016.02.018.
10. Niimi N., Mori N. Papillary atrophy of the tongue // Clin Case Rep. – 2018; 6 (11): 2283–2284. doi: 10.1002/ccr3.1808

УДК:616.314: 616.31-003.2-073.75