

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.314-002-07:616.316.078.33

Хейгетян А.В.<sup>1</sup>, Брагин Е.А.<sup>2</sup>, Макслюков С.Ю.<sup>1</sup>, Лабушкина А.В.<sup>1</sup>, Алутина Э.Л.<sup>1</sup>, Харсеева Г.Г.<sup>1</sup>**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С КАРИЕСОМ КОНТАКТНЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ БОКОВЫХ ЗУБОВ**<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, Россия, <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, Россия

Обследованы больные 18–45 лет с кариесом контактных поверхностей боковых зубов ( $n = 38$ ) и практически здоровые взрослые 18–20 лет с интактными зубами ( $n = 18$ ). Материалом для исследования послужила слюна, взятая натощак в объеме 3–4 мл в центрифужную пробирку. Для определения секреторного иммуноглобулина (sIgA), интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-4 и интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) слюну центрифугировали 15 мин при 1500 об/мин и исследовали надосадочную жидкость методом иммуноферментного анализа (тест-системы фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск). Учет реакции осуществляли с помощью мультискана фирмы LabSystem при длине волны 450 нм. Содержание sIgA выражали в мг/л, цитокинов – в пг/мл. Показано, что средний уровень ИЛ-1 $\beta$  у больных кариесом почти в два раза выше ( $p < 0,05$ ) аналогичного показателя у здоровых обследованных. Средний уровень ИФН- $\gamma$  у практически здоровых пациентов значительно (более чем в 10 раз) превышал верхнюю границу допустимой нормы и был выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым у больных кариесом контактных поверхностей. При изучении содержания sIgA в слюне установлено, что у практически здоровых пациентов средние значения данного показателя были выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных кариесом контактных поверхностей боковых зубов.

У больных кариесом контактных поверхностей боковых зубов обнаружено пониженное содержание в слюне sIgA и ИФН- $\gamma$  на фоне повышенного уровня ИЛ-1 $\beta$ , что может рассматриваться как фактор, предрасполагающий к развитию кариозного процесса.

Ключевые слова: кариес контактных поверхностей; цитокины; секреторный иммуноглобулин А.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (8): 52–54.

Heigetjan A.V.<sup>1</sup>, Bragin E.A.<sup>2</sup>, Maksjukov S.Yu.<sup>1</sup>, Labushkina A.V.<sup>1</sup>, Alutina E.L.<sup>1</sup>, Harseeva G.G.<sup>1</sup>

THE IMMUNOLOGIC INDICATORS IN PATIENTS WITH CARIES OF CONTACT SURFACES OF LATERAL TEETH

<sup>1</sup>The Rostov state medical university of Minzdrav of Russia, 344022 Rostov-on-Don, Russia; <sup>2</sup>The Stavropol state medical university of Minzdrav of Russia, 355017 Stavropol, Russia

The samplings of patients aged 18–45 years with caries of contact surfaces of lateral teeth ( $n=18$ ) and healthy adults aged 18–20 years with intact teeth ( $n=18$ ) were examined. The saliva taken in rotary vial on empty stomach in amount of 3–4 ml served as assay for analysis. To identify secretory immunoglobulin A, interleukin 1 $\beta$ , interleukin-4 and interferon  $\gamma$  saliva was centrifuged during 15 min under 1500 rpm. The supernatant fluid was analyzed using enzymeimmunoassay (test-systems "Vector-Best", Novosibirsk). The registration of reaction was implemented using multiscan LabSystem under wavelength 450 nm. The content of secretory immunoglobulin A was expressed in mg/l, cytokines - in pg/ml. It is demonstrated that in patients with caries average level of interleukin 1 $\beta$  was almost two times higher ( $p<0.05$ ) than analogous indicator in healthy examined patients. In healthy patients average level of interferon  $\gamma$  significantly (more than in 10 times) exceeded upper limit of allowable standard and was higher ( $p<0.05$ ) in comparison with such in patients with caries of contact surfaces. The analysis of content of secretory immunoglobulin A in saliva established that in healthy patients average values of the given indicator were higher ( $p<0.05$ ) than in patients with caries of contact surfaces of lateral teeth. The lower content of secretory immunoglobulin A and interferon  $\gamma$  against the background of increased level of interleukin 1 $\beta$  was detected in saliva of patients with caries of contact surfaces of lateral teeth. This occurrence can be considered as factor predisposing to development of caries process.

Key words: caries of contact surfaces; cytokines; secretory immunoglobulin A

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (8): 52–54. (in Russ.)

**Введение.** Кариес зубов до настоящего времени остается одним из самых распространенных заболеваний, несмотря на постоянно совершенствующиеся методы его профилактики, диагностики и лечения [1–3]. У взрослых людей различных возрастных групп кариес контактных поверхностей боковых зубов стоит по распространенности на втором месте после кариеса их окклюзионных поверхностей [4] и сопровождается изменением иммунологических показателей слюны пациентов [5]. Одним из важнейших условий возникновения кариеса является недостаточность местного врожденного и адаптивного иммунитета полости рта [5].

Основным фактором защиты зубов от кариеса, способ-

ствующим поддержанию гомеостаза полости рта, является слюна, содержащая иммуноглобулины (в основном секреторный иммуноглобулин А (sIgA)), цитокины, лизоцим, протеолитические ферменты, муцин [6]. sIgA отличается устойчивостью к воздействию протеолитических ферментов, которые содержатся в слюне. Микроорганизмы, входящие в состав зубной бактериальной биопленки, усиливают синтез sIgA [7]. У лиц, страдающих кариесом, установлена четкая зависимость пораженности кариозным процессом от уровня секреторного sIgA в смешанной слюне [8]. Качественные и количественные изменения слюны, характер слюноотделения, pH в значительной степени влияют на кариес-устойчивость и кариес-восприимчивость. Как известно, цитокины являются регуляторами иммунного ответа в организме при различных патологических состояниях воспалительного и невоспалительного характера [9, 10]. Содержащиеся в зубном налете микроорганизмы стимулируют выработку цитокинов. В свою

Для корреспонденции: Хейгетян Артур Варздатович, e-mail: artur5953@yandex.ru

For correspondence: Heigetjan A.V., artur5953@yandex.ru

Таблица 1

## Содержание цитокинов в слюне

Группа	ИЛ-1 $\beta$ (норма 0–107 пг/мл)	ИЛ-4 (норма 0–2 пг/мл)	ИФН- $\gamma$ (норма 0–6 пг/мл)
Практически здоровые пациенты ( $n = 18$ ):			
уровень цитокинов ( $M \pm m$ )	111,3 $\pm$ 12,5*	7,1 $\pm$ 1,0	75,2 $\pm$ 18,0*
количество пациентов, имевших значения выше нормы	8 (44,4 $\pm$ 11,7%)	7 (38,9 $\pm$ 11,5%)	18 (100%)
Пациенты с кариесом контактных поверхностей ( $n = 38$ ):			
уровень цитокинов ( $M \pm m$ )	220 $\pm$ 11,3*	8,4 $\pm$ 1,6	44,7 $\pm$ 3,4*
количество пациентов, имевших значения выше нормы	13 (34,2 $\pm$ 7,7%)	16 (42,2 $\pm$ 8,01%)	37 (97,4 $\pm$ 2,6%)

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – достоверность различий ( $p \leq 0,05$ ) между аналогичными показателями у здоровых и больных кариесом контактных поверхностей.

Таблица 2

## Концентрация секреторного IgA в слюне

Группа	sIgA в норме (115,3–299,7 мг/л)	sIgA выше нормы	sIgA ниже нормы
Практически здоровые пациенты ( $n = 18$ ):			
уровень sIgA ( $M \pm m$ )	218,7 $\pm$ 22,4*	409,7 $\pm$ 15,9	105,0 $\pm$ 3,0
количество пациентов	10 (55,6 $\pm$ 11,7%)	6 (33,3 $\pm$ 11,1%)	2 (11,1 $\pm$ 7,4%)
Пациенты с кариесом контактных поверхностей ( $n = 38$ ):			
уровень sIgA ( $M \pm m$ )	162,4 $\pm$ 12,0*	382,9 $\pm$ 27,9	107,0 $\pm$ 1,8
количество пациентов	18 (47,4 $\pm$ 8,2%)	11 (28,9 $\pm$ 7,4%)	9 (23,7 $\pm$ 6,9%)

очередь, провоспалительные цитокины усиливают проницаемость тканей ротовой полости, что имеет важное значение в патогенезе кариеса. Однако единого мнения о роли про- и противовоспалительных цитокинов в развитии кариеса пока нет [11]. В связи с этим представляет интерес исследование изменений уровня иммунологических показателей в слюне у людей с кариозными поражениями контактных поверхностей боковых зубов.

Целью настоящего исследования явилось определение уровней sIgA, про- и противовоспалительных цитокинов в слюне у больных кариесом контактных поверхностей боковых зубов.

**Материалы и методы.** Обследовано 18 практически здоровых людей 18–20 лет и 38 больных кариесом контактных поверхностей боковых зубов 18–45 лет.

Материалом для исследования послужила слюна, взятая натощак в объеме 3–4 мл в центрифужную пробирку. Слюну центрифугировали 15 мин при 1500 об/мин и исследовали надосадочную жидкость методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем (фирма «Вектор-Бест», Новосибирск) для определения sIgA, интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-4 и интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). Учет реакции осуществляли с помощью мультискана фирмы LabSystem при длине волны 450 нм. Расчет количества sIgA, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  проводили в соответствии с прилагаемой инструкцией с помощью калибровочной кривой. Содержание sIgA выражали в мг/л, цитокинов – в пг/мл. Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических пакетов Microsoft Excel 2000 и Statistica для Windows XP с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ( $M \pm m$ ). Достоверность полученных данных оценивали при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При исследовании содержания цитокинов в слюне у практически здоровых пациентов установили, что средний уровень ИЛ-1 $\beta$  (113 $\pm$ 12,5 пг/мл) незначительно превышал верхнюю границу нормальных значений (107 пг/мл) (табл. 1). При этом у пациентов с кариесом контактных поверхностей боковых зубов средние показатели ИЛ-1 $\beta$  (220 $\pm$ 11,3 пг/мл) были почти в два раза выше ( $p < 0,05$ ) аналогичного показателя у здоровых обследованных. Это свидетельствует о роли данно-

го цитокина в формировании кариозного процесса, связанного с деструкцией и повреждением твердой ткани зуба. При этом, сравнивая количество лиц, имевших значения ИЛ-1 $\beta$  выше нормы, никаких отличий между группами практически здоровых и больных кариесом контактных поверхностей мы не выявили. Средние значения ИЛ-4 у здоровых пациентов (7,1 $\pm$ 1,0 пг/мл) почти в три раза превышали верхнюю границу нормы (2 пг/мл) и статистически не отличались от аналогичного показателя у пациентов с кариесом контактных поверхностей. Количество лиц с показателями ИЛ-4 выше нормы у больных с кариесом не имело статистически значимых отличий от такового у здоровых. Возможно, фактором, предрасполагающим к возникновению кариеса, является гуморальная направленность иммунитета, о чем свидетельствует повышенный уровень ИЛ-4 у обследованных. У здоровых обследованных, несмотря на отсутствие кариозного процесса, содержание ИЛ-4 было выше нормы, что можно рассматривать какстораживающий факт относительно дальнейшей перспективы развития кариеса.

Средний уровень ИФН- $\gamma$  (75,2 $\pm$ 18 пг/мл) у практически здоровых пациентов значительно (более чем в 10 раз) превышал верхнюю границу допустимой нормы (6 пг/мл) и был выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым у больных с кариесом контактных поверхностей (44,7 $\pm$ 3,4 пг/мл). При сравнении количества лиц, имевших значения ИФН- $\gamma$  выше нормы, отличий между пациентами двух исследованных групп не обнаружено (см. табл. 1).

Пониженный уровень ИФН- $\gamma$  в слюне у пациентов с кариесом контактных поверхностей меняет соотношение регуляторных цитокинов в пользу ИЛ-4, что свидетельствует о превалировании у них Th2-направленности иммунного ответа. Выраженная гуморальная направленность иммунного ответа, зафиксированная на основании динамики содержания ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 в слюне, была выявлена у больных кариесом.

При изучении содержания sIgA в слюне установлено, что у практически здоровых пациентов средние значения данного показателя (218,7 $\pm$ 22,4 мг/л) были выше ( $p < 0,05$ ), чем у больных кариесом контактных поверхностей боковых зубов (162,4 $\pm$ 12,0 мг/л) (табл. 2).

Среди здоровых обследованных и больных кариесом были обнаружены пациенты, имевшие средние показатели как выше (28,9 $\pm$ 7,4 и 33,3 $\pm$ 11,1% соответственно), так и ниже

нормальных значений ( $11,1 \pm 7,4$  и  $23,7 \pm 6,9\%$  соответственно). При этом ни по уровню sIgA, ни по числу обследованных среди них никаких отличий не обнаружено.

Выявленное понижение содержания sIgA в слюне у обследованных с кариесом контактных поверхностей боковых зубов является свидетельством ослабления местной защиты слизистых оболочек, приводящего к увеличению вероятности возникновения кариозного процесса. Пониженное содержание sIgA приводит к созданию условий в полости рта, predisposing к снижению устойчивости ткани зуба к адгезии кариесогенными микроорганизмами по сравнению с группой здоровых лиц.

**Заключение.** У больных кариесом контактных поверхностей боковых зубов обнаружено пониженное содержание в слюне sIgA и ИФН- $\gamma$  на фоне повышенного уровня ИЛ-1 $\beta$ , что может рассматриваться как фактор, predisposing к развитию кариозного процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Боровский Е.В., Леонтьев В.К. *Биология полости рта*. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2001.
- Кузьмина Э.М. *Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние твердых тканей зубов. Распространенность зубочелюстных аномалий. Потребность в протезировании*. М.: МГМСУ; 2009.
- Рабинович И.М., Величко И.В. Фотодинамическая терапия при лечении кариеса зубов. *Клиническая стоматология*. 2012; 3: 8–11.
- Адкина Г.В. Локализация кариеса по поверхностям зуба у лиц разного возраста. В кн.: *Новые методы лечения и профилактика в стоматологии*. Омск; 1984: 38–42.
- Slotwińska S.M., Zaleska M. Salivary interleukin-1 $\beta$  and Streptococcus mutans level in oral cavity. *Central European Journal Immunology*. 2012; 37 (2): 151–3.
- Bytnerowicz A. Integrated effects of air pollution and climate change on forests: A northern hemisphere perspective. *Environmental Pollution*. 2007; 147 (3): 438–45.
- Передерий В.Т., Земсков А.М., Бычова Н.Г., Земсков В.М. *Иммунный статус. Принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений*. Киев; 1995.
- Гилязева В.В., Абдулхаков С.Р., Гиниятуллин И.И., Валеева И.Х. Оценка состояния мукозального иммунитета полости рта у больных, страдающих кариесом зубов, по цитокиновому профилю смешанной слюны. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; 1. URL: [www.science-education.ru/101-5548](http://www.science-education.ru/101-5548)
- Хаитов Р.М., Ильина Н.И., ред. *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. *Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Маркелова Е.В., Милехина С.А., Шушанян Л.С. Роль локального цитокинового дисбаланса в патогенезе кариеса у детей. *Фундаментальные исследования*. 2011; 5: 104–8.

Поступила 18.05.15

#### REFERENCES

- Borovskiy E.V., Leont'ev V.K. *Oral cavity biology*. Moscow: Medical book; Nizhny Novgorod: NGMA; 2001. (in Russian)
- Kuz'mina E.M. *The Russian Federation Population Dental Disease Incidence Rate. Tooth Solid Tissue Status. The Oral Cavity Abnormalities Prevalence Rate. Dental Prosthetic Demand*. Moscow: MGMSU; 2009. (in Russian)
- Rabinovich I.M., Velichko I.V. Photodynamic Therapy at Tooth Caries Treatment. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2012; 3: 8–11. (in Russian)
- Adkina G.V. Different Age Patients Tooth Surface Caries Localization. In book: *Dentistry New Treatment Methods and Prophylaxis*. Omsk; 1984: 38–42. (in Russian)
- Slotwińska S.M., Zaleska M. Salivary interleukin-1 $\beta$  and Streptococcus mutans level in oral cavity. *Central European Journal Immunology*. 2012; 37 (2): 151–3.
- Bytnerowicz A. Integrated effects of air pollution and climate change on forests: A northern hemisphere perspective. *Environmental Pollution*. 2007; 147 (3): 438–45
- Perederiy V.T., Zemskov A.M., Bychova N.G., Zemskov V.M. *Immunity State Evaluation and Immunity Disorders Enhancement*. Kiev; 1995. (in Russian)
- Gilyazeva V.V., Abdulkhakov S.R., Giniyatullin I.I., Valeeva I.H. The Oral Cavity Mucosal Immunity Status Evaluation at Patients with Tooth Caries, according to the Cytokine Mixed Saliva Profile. *The Modern Science and Education*. 2012; 1. URL: [www.science-education.ru/101-5548](http://www.science-education.ru/101-5548)
- Khaitov R.M., Il'ina N.I. *Allergology and Immunology: National Manual under the editorship*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.
- Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. *Clinical Immunology Manual. Immunity Related Diseases Diagnostics: Doctor's Manual*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.
- Markelova E.V., Milekhina S.A., Shushanyan L.A. The Local Cytokine Imbalance Causation at Children's Cariogenesis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 5: 104–8.

Received 18.05.15