

УДК: 616.314.18—002.2/.4-07

ОЦЕНКА УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА - КАТЕЛИЦИДИНА В ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПАРОДОНТИТОМ

Адилов К.З¹, Адилова Ш.Т²

Ташкентский Государственный стоматологический институт¹
Alfraganus University, кафедра клинических дисциплин²

Аннотация

Воспалительные заболевания пародонта входят в число наиболее распространенных стоматологических проблем наряду с кариесом. В современной концепции их развития ключевую роль играет иммунная реакция организма на воздействие пародонтопатогенных микроорганизмов. Научные исследования обосновали концепцию цитокинового механизма воспалительных процессов в пародонте. Анализ цитокинового профиля ротовой и десневой жидкостей позволяет определить степень активности и тяжести заболевания. Изучение иммунологических и молекулярно-генетических механизмов, обусловленных влиянием цитокинов, открывает возможности для оптимизации комплексного лечения, формирует подходы к персонализированной терапии, повышает эффективность проводимого лечения и улучшает прогноз заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, гингивит, пародонтит, десневая борозда, десневая жидкость, микробиота, цитокиновый профиль, интерлейкины, пептида -кателицидина.

Annotatsiya

Parodont to'qimasining yallig'lanish bilan kechadigon va kariyes kasalliklari bilan bir qatorda eng keng tarqalgan stomatologik muammolardan biri hisoblanadi. Ularning rivojlanishining zamonaviy konsepsiyasida organizmning parodontopatogen mikroorganizmlarga immun javobi asosiy rol o'ynaydi. Ilmiy tadqiqotlar parodontdagi yallig'lanish jarayonlarining sitokin mexanizmi konsepsiyasini asoslab berdi. Og'iz va milk suyuqliklarining sitokin profilini tahlil qilish kasallik faolligi va og'irlik darajasini aniqlash imkonini beradi. Sitokinlar ta'sirida yuzaga keladigan immunologik va molekulyar-genetik mexanizmlarni o'rganish kompleks davolashni optimallashtirish imkoniyatlarini ochadi.

Kalit so'zlar: parodont to'qimasini yallig'lanish kasalliklari, gingivit, parodontit, milk yorrig'i, milk suyuqligi, mикrобиота, sitokin profili, interleykinlar, kateletsidin peptidlari.

Annotation

Inflammatory periodontal diseases are among the most common dental issues, alongside caries. In the modern concept of their development, the immune response of the body to periodontal pathogenic microorganisms plays a key role. Scientific studies have substantiated the concept of the cytokine mechanism in inflammatory periodontal processes. Analyzing the cytokine profile of oral and gingival fluids allows for the assessment of disease activity and severity. The study of immuno-

logical and molecular-genetic mechanisms influenced by cytokines opens up opportunities for optimizing comprehensive treatment, shaping approaches to personalized therapy, enhancing treatment effectiveness, and improving disease prognosis.

Keywords: inflammatory periodontal diseases, gingivitis, periodontitis, gingival sulcus, gingival fluid, microbiota, cytokine profile, interleukins, cathelicidin peptides.

Пародонтит представляет собой хроническое заболевание, вызванное образованием биопленки в полости рта, приводящее к разрушению соединительной ткани вокруг зуба, и является одним из наиболее тяжелых инфекционных заболеваний во всем мире [21]. Пародонт, поддерживающий зубы, представляет собой сложный орган, состоящий из зубных эпителиально-мезенхимальных тканей

[1] (рис. 1). Гомеостаз и регенерация пародонта важны для улучшения здоровья полости рта и системных заболеваний [24]. Регенерация пародонта требует взаимодействия нескольких типов клеток, включая эпителиальные клетки, клетки периодонтальной связи (клетки PDL), цементные области и костные клетки

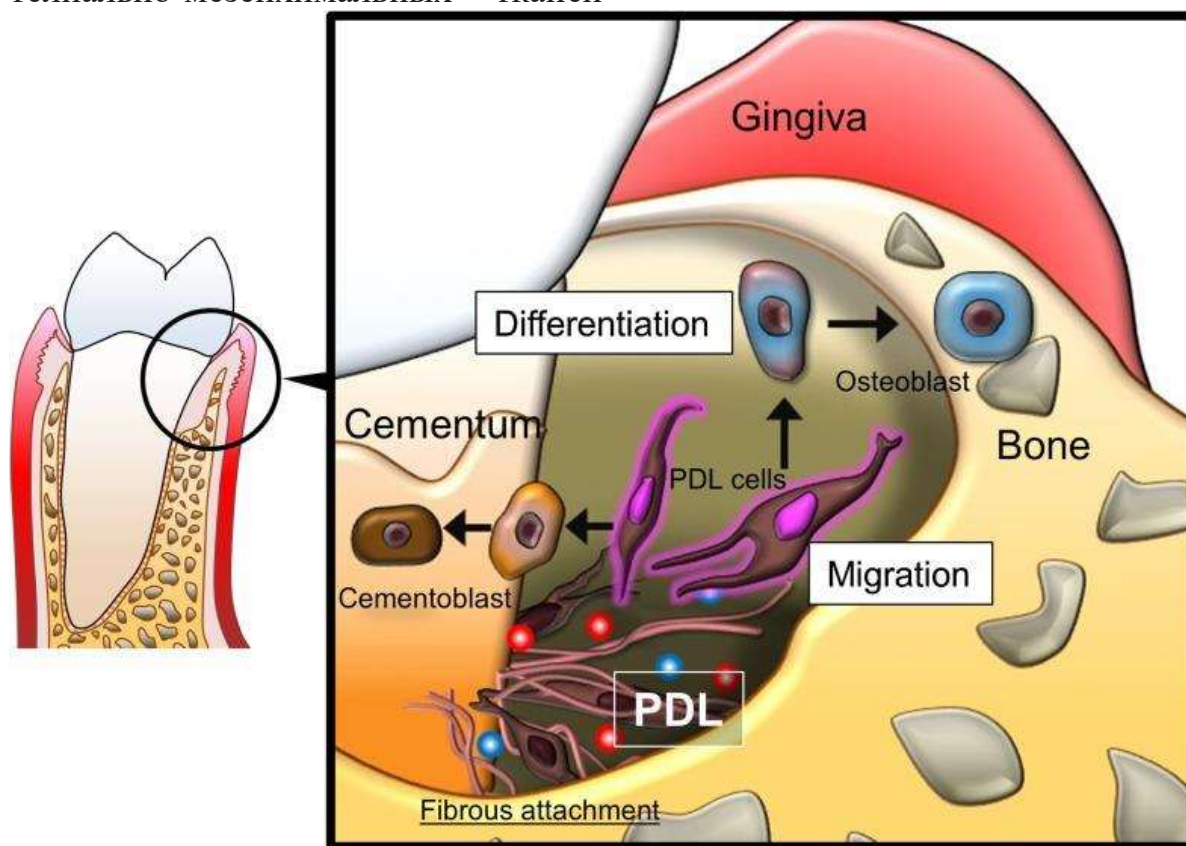


Рис.1. Регенерация и гомеостаз пародонта регулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток PDL.

Клетка периодонтальной связки (PDL) человека, является мезенхимальной фибробластоподобной клеткой с многофункциональными свойствами. Она может вырабатывать коллаген, функциональное качество, типичное для фибробластов, но она также может трансформироваться в остеобластоподобную клетку со способностью формировать костеподобную минерализованную ткань, экспрессирующую костные маркерные белки, что предполагает, что клетки периодонтальной связки могут влиять на регенерацию пародонта и восстановление тканей [25]. Интересно, что клетка PDL также обладает способностью вырабатывать провоспалительные цитокины в ответ на стимуляцию бактериальными эндотоксинами, такими как липополисахарид, что указывает на то, что клетки периодонтальной связки играют ключевую роль в оральном врожденном иммунитете [13]. Клетка периодонтальной связки вырабатывает важные провоспалительные цитокины и хемокины, которые опосредуют привлечение лейкоцитов к воспалению/инфекции пародонта, что позволяет предположить, что это действительно важный тип клеток в реакции врожденного иммунитета пародонта. Нейтрофилы крови и моноциты/макрофаги также могут способствовать повышению уровня цитокинов при воспалении пародонта, но можно предположить, что клетки периодонтальной связки в основном отвечают за местное производство

цитокинов/хемокинов в острой ранней фазе воспаления/инфекции пародонта, поскольку сосудистый эндотелий сначала должен стать проницаемым, чтобы обеспечить трансэндотелиальный транспорт иммунных клеток из крови в ткани пародонта, процедура, которая, вероятно, занимает время. При воспалительных/инфекционных состояниях нейтрофилы привлекаются в воспаленную ткань и высвобождают антимикробный пептид кателицидин-LL-37. Следовательно, LL-37, по-видимому, оказывает противовоспалительное действие через внутриклеточный механизм действия в клетках периодонтальной связки. Хорошо известно, что механическая нагрузка может вызывать экспрессию цитокинов, связанных с воспалением, в культивируемых клетках периодонтальной связки человека [3]. Клетки периодонтальной связки, подвергнутые воздействию механической силы, демонстрируют повышенную экспрессию гена IL-6, IL-1, IL-8 [14]. Помимо этих действий, LL-37 непосредственно воздействует на фибробласты (клетки, больше всего в тканях пародонта) — обеспечивает их миграцию к очагу клеток и стимулирует высвобождение IL-8, IL-6 и TIMP-1, а также бета-FGF, HGF и KGF, которые могут стимулировать регенерацию тканей пародонта и, как следствие, ремиссию заболевания [16]. В целом, нарушение защитной роли LL-37 в поддержании стабильности здоровья полости рта за счет прямых

(например, ферментативной деградации бактериальных протеаз) и внешних факторов, связанных с дисбиотическими состояниями.

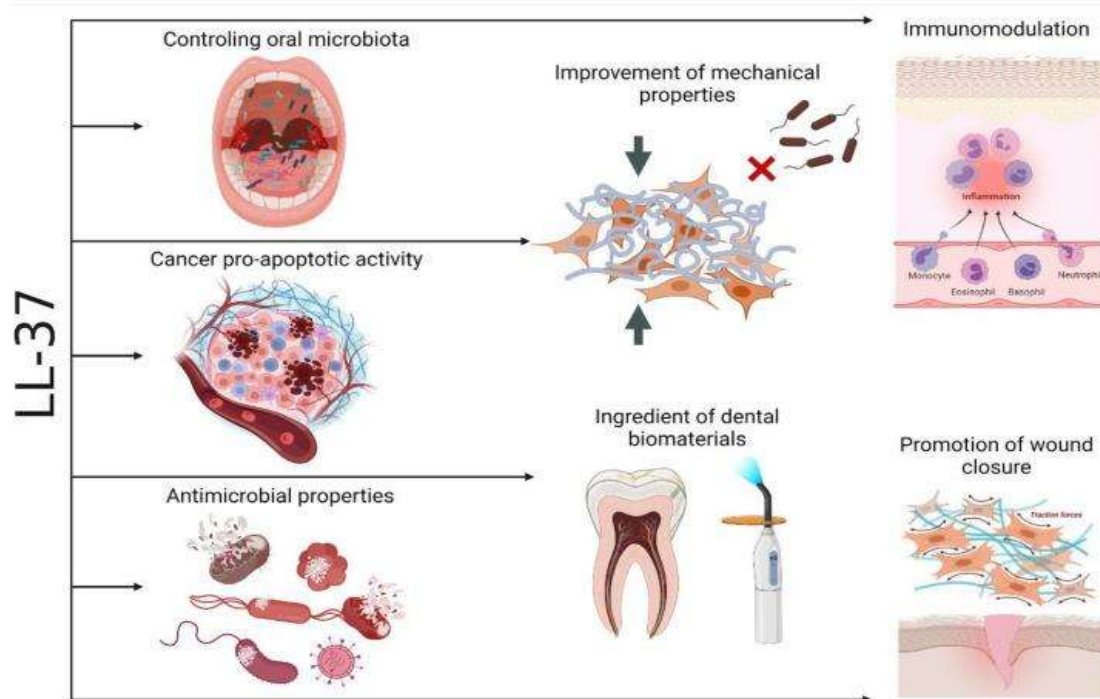


Рис 2 Кателицидин LL-37 как важнейший фактор поддержания гомеостаза полости рта.

Совокупность цитируемых выше работ свидетельствует о том, что кателицидин человека LL-37 играет решающую роль в гомеостазе полости рта посредством модуляции содержания воспалительных цитокинов и, следовательно, его клеточного воздействия на ткани зубов, обуславливая подходящую среду для васкуляризации, способствуя дифференциации и миграции мезенхимальных стволовых клеток, а также ограничение воздействия воспалительных факторов бактериального происхождения благодаря их бактерицидной активности. Исходя из вышеизло-

женного, целью настоящего исследования явилось- изучение характерные особенности уровня цитокинов-IL-1 IL-6, IL-10, IL-8 , IL-17, IL-18 и антимикробного пептида-LL-37 в десневой жидкости у пациентов хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести.

Материал и методы исследования.

Исследуемые пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести в количестве 54 были набраны из амбулаторного отделения стоматологической поликлиники, средний возраст обследуемых пациентов находился

от 30 до 52 лет. Среди них женщин-28 лиц, мужчин-26 лиц. После клинического и рентгенологического обследования больных разделили на три группы следующим образом: здоровая группа (14 лиц- без патологии зубо-челюстной системы), группа хронический генерализованный пародонтит легкой, средней и тяжелой степени (по 18 в каждой группе) по критериям по критериям глубины ПК, индексов ОHI-S (J.C. Green, J.R. Vermillion 1964), десневого индекса GI (Loe, Silness 1963), ПИ (Rassel 1956), индекса десневого кровотечения mSBI (H.R., Muhlemann и Son 1971), ортопантомограмм). Протокол исследования был одобрен Институциональным наблюдательным советом и Этическим комитетом учреждения, в котором проводилось исследование. Информированное согласие было подписано всеми лицами после описания необходимости проведения исследования. Критерий исключения: беременные, кормящими матерями, курильщики, те лица, которые проходили пародонтальную терапию в течение последних 6 месяцев, принимали любые лекарства в течение последних 3 месяцев, имели любые системные заболевания, сахарный диабет, рак и заболевания ЖКТ, ССС и щитовидной железы. Во время клинического обследования оценивались следующие параметры: индекс десневого кровотечения (mSBI) с ис-

пользованием критериев, использованием критериев H.R., Muhlemann и Son, стандартная глубина зондирования на каждом зубе от края десны до дна борозды/кармана с использованием пародонтального зонда Уильяма в 6 конкретных участках на зуб.

Образцы десневой жидкости были получены с использованием микрокапиллярных пипеток. Время забора ДЖ составляло 2 минуты. Десна пациента промывается водой и высушивается с помощью воздушного шприца, чтобы избежать кровотечения и загрязнения образца слюной исследуемую область изолировали с помощью стандартных валиков. Забор ДЖ производился в области моляров верхней челюсти. При интактном пародонте и малой экскреции ДЖ забор ее производился области нескольких моляров верхней челюсти. Область десневой борозды осторожно высушивали сухой салфеткой. отбирали из каждого испытательного участка экстракревикулярным подходом с использованием объемных микрокапиллярных пипеток.

Собранный GCF немедленно перенесли в пробирки Эппендорфа, венозные частицы (2 мл) собрали из локтевой вены, перенесли в пробирку, покрытую активатором свертывания, и центрифугировали при 3000 g в течение 5 минут. Образцы GCF хранили при -70°C до момента анализа. Размораживание производили в день анализа.

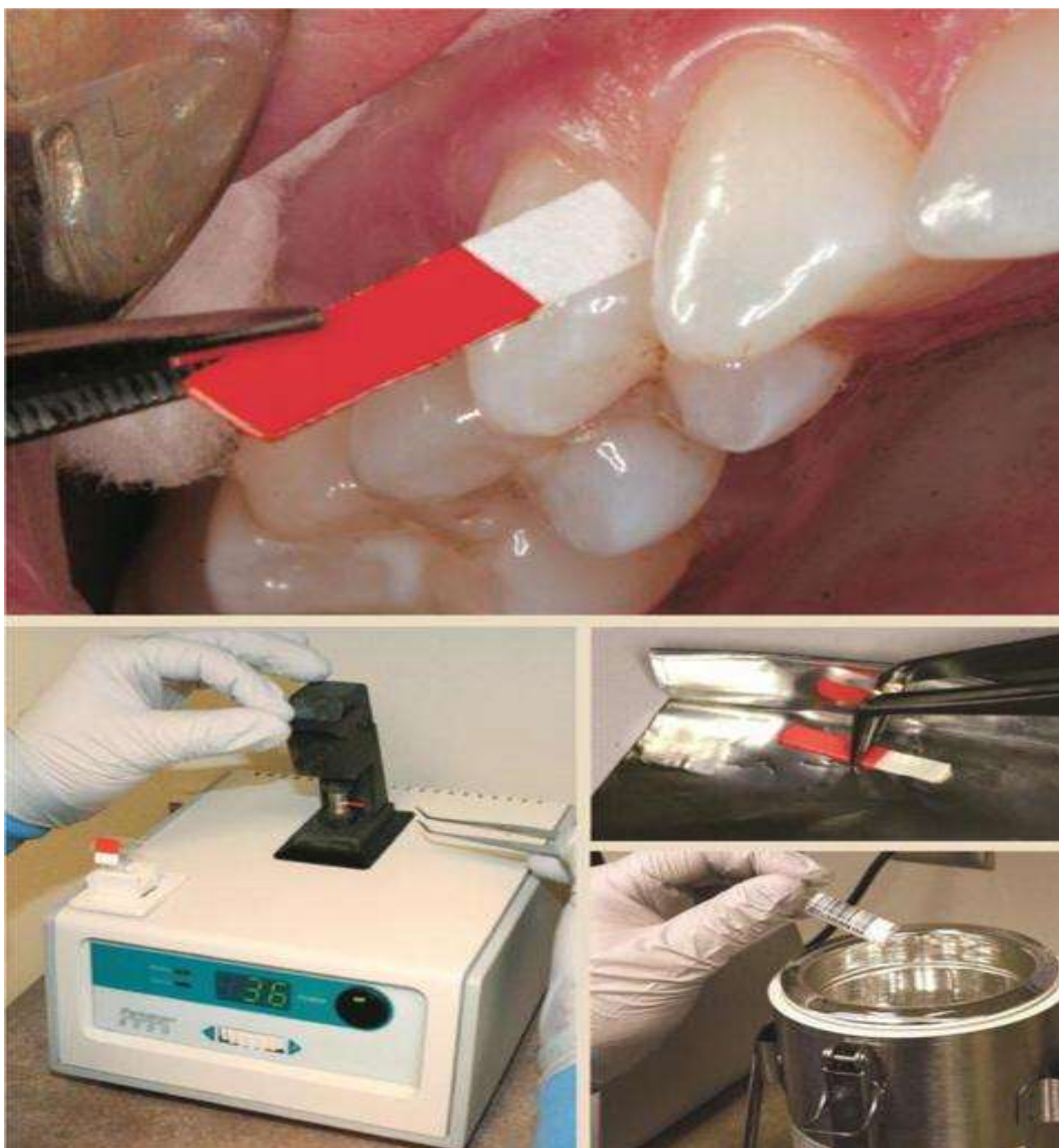


Иллюстрация процесса отбора проб ЗКФ и применения устройства Periotron®.

Содержание цитокинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1 β), ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-18, и антимикробный пептид кателицин LL-37 в десневой жидкости определяли мето-

дом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «MINDRAY». Измерения проводились в течение 10–15 минут после завершения реакции. Для опре-

деления уровня цитокинов использовали реактивы производства компании «Вектор Бест» (Новосибирск).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартных программных пакетов (Statistica 6.0, Excel 2003). Для оценки статистической значимости различий непрерывных показателей в зависимости от характера распределения применяли критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Как известно, зубная опора использует полностью специализированную соединительную ткань, называемую периодонтальной связкой (PDL), которая соединяет корень зуба с альвеолярной костью [23]. Гетерогенные клетки (фибробласты, стволовые, прогениторные клетки PDL (PDLSC), остатки эпителиальных клеток Малассе и эндотелиальные клетки), кровеносные сосуды, нервы, волокна и внеклеточный матрикс (ECM) образуют ткань PDL [2,17]. Выступая в качестве интерфейса между двумя компонентами твердой ткани, PDL играет ключевую роль не только в поддержке зубов, но и в обеспечении питания зубов, сохранении баланса тканей, содействии восстановлению поврежденных структур и восприятию механических сил. PDL состоит из различных популяций клеток, причем преобладающим типом являются фибробласты,

отвечающие за формирование и поддержание внеклеточный матрикс, богатого белками и гликозаминогликанами. Этот разнообразный состав в сочетании с его высокой васкуляризацией и наличием пучков коллагеновых волокон придает пародонтальной системе уникальные свойства. Клетки PDL отвечают за местные иммунные реакции, вырабатывая различные цитокины и молекулы адгезии, которые действуют как биологический барьер в координации с другими клетками в ткани пародонта. Фибробласты пародонтальной связки (PDLF) и фибробласты десны (GF) являются основными клетками мягкой соединительной ткани. В сочетании с инфильтрирующими воспалительными клетками GF принимают участие в воспалительном процессе в пародонте и способствуют сохранению заболевания. После того, как микроорганизмы преодолевают эпителиальный барьер, эти клетки продуцируют цитокины и молекулы деградации. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-1 β , считаются остеолитическими факторами при пародонтите. В свою очередь, продукция цитокинов клетками PDL может как способствовать воспалительной реакции, так и усиливать заживление и регенерацию тканей. Ил-1 играет также важную роль в метаболизме соединительной ткани. Как известно, к провоспалительным цитокинам относятся ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли (TNF)- α , ИЛ-6 и ИЛ-18, которые способствуют развитию воспаления

в пародонте и повреждению тканей. Вторая группа включает регуляторные цитокины, такие как IL-10 [4]. IL-1 β является мощным стимулятором разрушения тканей пародонта. Этот цитокин синтезируется в виде пропротеина, который впоследствии

активируется в результате протеолиза под действием каспазы-1. Неактивная форма, про-IL-1 β , образуется в ответ на молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), такие как липополисахарид.

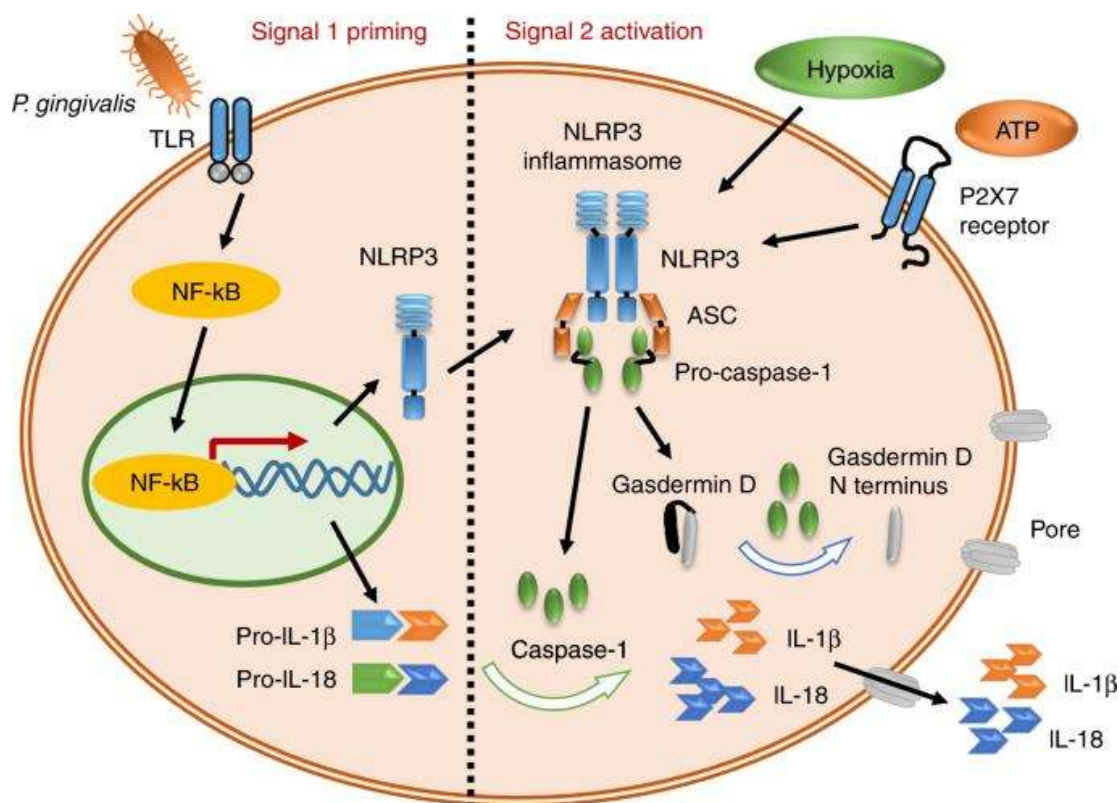


Рис. 1: Два сигнальных пути активации инфламмосомы NLRP3 при пародонтите.

Как видно из представленных результатов исследования, у пациентов ХГП легкой степени мы наблюдаем достоверное повышение ИЛ-1 β на 26%. Соответственно с активацией воспалительного процесса происходит увеличение уровня ИЛ-1 в

десневой жидкости, при средней степени заболевания в 2 раза и при тяжелой степени ХГП – в 3,2 раза относительно показателей групп здоровых лиц.

Таблица 1

13

Содержание цитокинов в десневой жидкости у больных с воспалительными заболеваниями пародонта.

Показатель	Здоровые лица n=14	Пациенты с ХГП n=54		
		Легкой степени n=18	Средней степени n=18	Тяжелой степени n=18
ИЛ-1 β , пг/мл	4,21 \pm 0,45	5,31 \pm 0,39	8,59 \pm 0,77*	13,34 \pm 0,87*
ИЛ-4 пг/мл	5,21 \pm 0,46	1,03 \pm 0,01	4,81 \pm 0,2*1	15,34 \pm 0,87*
ИЛ-6, пг/мл	12,68 \pm 1,54	18,67 \pm 1,71	24,71 \pm 3,24*	76,34 \pm 5,45*
ИЛ-8, пг/мл	2,87 \pm 0,25	4,58 \pm 0,39	10,36 \pm 0,87*	18,79 \pm 0,91*
ИЛ-10, пг/мл	7,47 \pm 0,63	7,04 \pm 0,59	6,13 \pm 0,49	3,73 \pm 2,59*
ИЛ-17, пг/мл	16,94 \pm 1,43	17,03 \pm 1,52	19,07 \pm 1,54	24,13 \pm 2,11*
ИЛ-18, пг/мл	12,56 \pm 1,28	13,68 \pm 1,31	20,72 \pm 2,05*	29,47 \pm 3,29*
Кателицидин (LL-37) нг/мл	24,13 \pm 2,14	37,64 \pm 3,52*	21,34 \pm 2,12	12,16 \pm 1,17*

Примечание: *— показатели значительно отличаются от значений, зафиксированных в группе практически здоровых людей ($p < 0,05$)

У обследованных пациентов с патологией пародонта отмечается снижение уровня ИЛ-10 в десневой жидкости: на 6% при легкой степени хронического гингивита (ХГ), на 18% при средней степени и в среднем в 2 раза при тяжелой форме. Необходимо отметить, что ИЛ-10 является противовоспалительным регуляторным цитокином, играет ключевую роль в регуляции иммунных механизмов. ИЛ-6 — плеiotропный цитокин, оказывающий не только иммунологический эффект, но и участвующий в кроветворении, метаболизме костей и регенерации тканей. Как видно из представленных результатов исследования, содержание ИЛ-6 в десневой жидкости имело схожую динамику с уровнем провоспалительных цитокинов. Так, при легкой сте-

пени заболевания она превысила исходный показатель на 47%, при средней- в 2 раза и при тяжелой степени ХГП - в 6 раз относительно показателей здоровых лиц. Активность ИЛ-17 связана с индукцией экспрессии различных цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ, антимикробных пептидов и молекул адгезии человеческими фибробластами, эпителиальными клетками дыхательных путей и эндотелиальными клетками вен. ИЛ-17 считается провоспалительным цитокином и участвуют в нейтрофилии, ремоделировании тканей, восстановлении тканей и выработке антимикробных продуктов. Анализ полученных результатов исследования, представленной в таблице показал, на достоверное повышение содержания ИЛ-17 в десневой жидкости пациентов с хроническим

генерализованным пародонтитом различной степени тяжести. Высокие значения ИЛ-17 в десневой жидкости могут участвовать не только в воспалительных реакциях, происходящих в тканях пародонта, но и вызвать высвобождение других провоспалительных цитокинов и главное активировать металлопротеиназ. ИЛ-18 является членом семейства провоспалительных цитокинов ИЛ-1. Этот провоспалительный цитокин высвобождается в местах хронического воспаления активными продуктами кислорода, такими как макрофаги и диеновые конъюгаты, и неиммунными клетками, такими как эпителиальные и остеобластические стромальные клетки. ИЛ-18 индуцирует продукцию цитокинов Th2, таких как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13, стимулируя аллергическое воспаление и вызывая продукцию простагландина. Анализ полученных результатов исследования показал, на повышение уровня ИЛ-18 в десневой жидкости у пациентов легкой степени тяжести заболевания -на 9%, при средней-на 65% и при тяжелой форме ХГП в 2,3 раза относительно показателей здоровых лиц без патологии пародонта. Чтобы соответствующим образом реагировать на качественные и многочисленные изменения в составе микробиоты полости рта, эндогенные антимикробные пептиды (АМП), такие как кателицидины или дефенсины, по-видимому, являются важными элементами этой стратегии. АМП могут действовать как естественные бу-

феры, нейтрализующие провоцирующие стимулы, например, ЛПС или липотейхоевые кислоты, продуцируемые комменсальными бактериями, для поддержания баланса микробиоты и тканей полости рта. Убедительные доказательства показывают, что пептид LL-37 является одним из АМП, который, по-видимому, жизненно важен для поддержания эубиоза в полости рта. Анализ полученных результатов исследования, представленные в таблице 1 показывают, что у пациентов в десневой жидкости антимикробный пептид- LL-37 имеет своеобразную динамику. Так при ХГП легкой степени мы наблюдаем достоверное повышение уровня антимикробного пептида LL-37 1,6 раз, тогда как при средней степени тяжести заболевания пародонта, изучаемый показатель имеет динамику снижения в 1,13 раз относительно исходных величин, а при тяжелой степени ХГП, где его показатель находился ниже исходных величин в среднем в 2 раза. Низкие значения антимикробного пептида в десневой жидкости видимо обусловлено с дефицитом кислорода, таким как воспалительная десна, где O_2 -зависимая бактерицидная активность фагоцитов снижается. Недавно сообщалось, что доступность O_2 определяет противомикробную активность LL-37.

Обсуждение.

Как провоспалительный цитокин, ИЛ-1 β играет ключевую роль в воспалении, иммунной регуляции и резорбции костной ткани при пародон-

донтите. Уровни IL-1 β часто повышены в слюне и десневой жидкости (GCF) у пациентов с пародонтитом по сравнению с контрольной группой здоровых людей [22]. У пациентов с более глубокими карманами и выраженным кровоточивостью при зондировании (ВОР) уровни IL-1 β в GCF повышены [14]. Исследования показали, что полиморфизмы IL-1 β могут влиять на восприимчивость к заболеваниям пародонта и их прогрессирование. Более того, изменения в гене IL-1 β могут быть связаны с более тяжёлым течением пародонтита [20]. IL-1 β преимущественно синтезируется макрофагами и дендритными клетками. Однако фибробласты дёсен, клетки периодонтальной связки и остеобласты также способны секретировать IL-1 β [11]. Процесс его секреции имеет уникальные особенности. В макрофагах, лейкоцитах и десневых фибробластах *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) способна активировать каспазу-1, IL-1 β и IL-18. Как правило, IL-1 β в очаге воспаления отвечает за усиление местного кровотока, привлечение лейкоцитов и инфильтрацию нейтрофилов [12]. IL-1 β усиливает выработку коллагенолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (ММП), которые способствуют разрушению внеклеточного матрикса, что, в свою очередь, приводит к резорбции костной ткани и разрушению тканей [10]. IL-6 — это цитокин, вырабатываемый Т- и В-клетками, моноцитами/макрофагами, эндотели-

альными клетками, GF, ОБ и клетками периодонтальной связки. Он обладает множеством функций и секретруется в ответ на бактериальный ЛПС, а также на стимулы ИЛ-1 β и ФНО- α . Рецептор связывания ИЛ-6 (ИЛ-6Р) находится в мембране клеток и при связывании с ИЛ-6 димеризуется с двумя субъединицами gp130. Также существует растворимая форма этого рецептора, и оба типа рецепторов могут вызывать биологические эффекты в клетках при активации. ИЛ-6, участвуя в воспалении, может также регулировать разрушение тканей. Этот цитокин стимулирует выработку ингибиторов ММП, снижает экспрессию IL-1 β и TNF- α и активирует антагонист рецептора IL-1 β [17]. Еще одним положительным эффектом ИЛ-6 является его способность стимулировать фибробласты к синтезу коллагена и гликозаминогликанов, что способствует уменьшению. IL-6 играет важную роль в дифференцировке В-клеток, пролиферации Т-клеток и экспрессии белков острой фазы. Кроме того, IL-6, действуя в синергии с TNF- α , может напрямую индуцировать дифференцировку предшественников остеокластов или стимулировать стромальные клетки к синтезу RANKL [7,19]. IL-10 является противовоспалительным цитокином, который играет ключевую роль в регуляции иммунных механизмов. IL-10 вырабатывается моноцитами, макрофагами и Т-клетками и участвует в контроле уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF- α . При

потере костной массы IL-10 напрямую и косвенно коррелирует с подавлением образования остеокластов. Непосредственно IL-10 ингибирует предшественников остеокластов за счет эффекта, связанного с уменьшением RANK-индуцированной активации ядерного фактора-каппаВ и экспрессии NFATc1, c-Fos и c-Jun. Косвенно, за счет снижения RANKL и увеличения остеопротегерина в фоллиевых клетках зубов. IL-10 также играет защитную роль в отношении разрушения тканей пародонта, ингибируя ММП. Однако он оказывает стимулирующее действие на В-лимфоциты и может также стимулировать выработку аутоантител [9]. Многие исследования продемонстрировали наличие IL-17 в тканях пародонта, десневой жидкости, слюне и плазме пациентов с заболеваниями пародонта. IL-17 способствует воспалительной патологии костей и резорбции костей различными способами: стимулируя выработку и экспрессию TNF- α и IL-1 β макрофагами человека и IL-1 β макрофагами ОВ; стимулирование секреции ИЛ-6, CXCL8/ИЛ-8 и ПГЕ2 фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками; увеличение экспрессии RANKL на ОВ; и стимулирует дифференциацию и активацию ОС. В пародонтальной среде IL-17 усиливает врожденный иммунный ответ, активируя макрофаги и нейтрофилы, а также повышая чувствительность TLR в эпителиальных клетках десны. В сочетании с IFN- γ IL-17 может влиять на фибробласты

(GF) при пародонтальных заболеваниях, стимулируя высвобождение других провоспалительных цитокинов, металлопротеиназ и цитокинов, которые способствуют мобилизации нейтрофилов [8]. ИЛ-18 является членом семейства цитокинов ИЛ-1 и кодируется ИЛ18 Ген, расположенный на хромосоме 11q22. IL-18 обладает свойством стимулировать как ответы Th1/Th2, в зависимости от иммунологического контекста. Одним из основных действий IL-18 в ответе Th1 является усиление высвобождения IFN- γ клетками TCD4⁺ и естественными киллерами (NK). INF- γ действует как положительный регулятор дифференцировки Th1 посредством усиления транскрипции T-bet. Кроме того, провоспалительные свойства IL-18 обусловлены стимулированием увеличения молекул клеточной адгезии, синтеза оксида азота и продукции хемокинов. IL-18 индуцирует продукцию цитокинов Th2, таких как IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, стимулируя аллергическое воспаление и вызывая продукцию PGE₂ [5,6]. Согласно исследованиям [15]. LL-37 встречается в слюне в раннем детстве, и его концентрация увеличивается с возрастом, достигая равновесия в зрелом возрасте. Кроме того, концентрация кателицидина в слюне зависит от потребления молока, количества зубов и различных механических раздражителей [18]. Помимо этих действий, LL-37 непосредственно воздействует на фибробласты (клетки, больше всего в тканях

С
А
Р
Ж
И
С
пародонта) — обеспечивает их миграцию к очагу клеток и стимулирует высвобождение IL-8, IL-6 и TIMP-1, а также бета- FGF, HGF и KGF , которые могут стимулировать регенерацию тканей пародонта и, как следствие, ремиссию заболевания. В целом, нарушение защитной роли LL-37 в поддержании стабильности здоровья полости рта за счет прямых (например, ферментативной деградации бактериальных протеаз) и внешних факторов, связанных с дисбиотическими состояниями. Кателицидин человека LL-37 играет решающую роль в гомеостазе полости рта посредством модуляции содержания воспалительных цитокинов и, следовательно, его клеточного воздействия на ткани зубов, обуславливая подходящую микросреду для васкуляризации, способствуя дифференциации и миграции мезенхимальных стволовых клеток, а также ограничение воздействия воспалительных факторов бактериального происхождения благодаря их бактерицидной активности [20].

Выводы.

Повышенная продукция провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17 и IL-18, свидетельствует о активной воспалительной реакции, которая способствует разрушению тканей пародонта. Снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 может ухудшить контроль над воспалением, что в свою очередь усугубляет прогрессирование заболевания.

Исследования в этой области могут привести к созданию новых препаратов, направленных на модуляцию иммунного ответа. Например, использование антицитокиновой терапии или средств, способствующих повышению уровня IL-10, может помочь в снижении воспалительной реакции и замедлении прогрессирования заболевания. Кроме того, понимание взаимодействия между микробиотой полости рта и иммунным ответом может также стать ключом к новым подходам в профилактике и лечении пародонтита.

Список литературы.

1. Arceo, N., Sauk, J. J., Moehring, J., Foster, R. A., & Somerman, M. J. (1991). Human periodontal cells initiate mineral-like nodules in vitro. *Journal of Periodontology*, 62(8), 499–503. <https://doi.org/10.1902/jop.1991.62.8.499>
2. Bertsen, V., McCulloch, K. A., & Sodek, J. (1997). Periodontal ligament: Universal connective tissue. *Periodontics 2000*, 13, 20–40
3. Bucki, R., Namiot, D. B., Namiot, Z., Savage, P. B., & Janmey, P. A. (2008). Salivary mucins inhibit antibacterial activity of the cathelicidin-derived LL-37 peptide but not the cationic steroid CSA-13. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(2), 329–335. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn151>
4. Cardoso, E. M., Reis, K., & Manzanares-Cespedes, M. S. (2018). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines and the relationship with other chronic diseases. *Postgraduate Medicine*, 130(98-104).

5. Cardoso, E. M., Reis, K., & Manzanares-Cespedes, M. S. (2018). Chronic periodontitis, inflammatory cytokines and the relationship with other chronic diseases. *Postgraduate Medicine*, 130, 98–104.
6. Cornish, J., Gillespie, M. T., Callon, K. E., Horwood, N. J., Moseley, J. M., & Reid, I. R. (2003). Interleukin-18 is a new mitogen of osteogenic and chondrogenic cells. *Endocrinology*, 144(4), 1194–1201. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220057>
7. Costa, P. P., Trevisan, G. L., Macedo, G. O., Palioto, D. B., Souza, S. L., Grisi, M. F., et al. (2010). Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8 and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *Journal of Periodontics*, 81(3), 384–391. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090630>
8. Dong, K. (2008). TH17 cells in development: An updated look at their molecular identity and genetic programming. *Nature Reviews Immunology*, 8(5), 337–348. <https://doi.org/10.1038/nri2295>
9. Faizuddin, M., Bharati, S. H., & Rohini, N. V. (2003). Assessment of interleukin-1beta levels in gingival sulcus fluid in normal and inflammatory periodontal diseases. *Journal of Periodontal Research*, 38, 111–114.
10. Gorr, S. U. (2012). Antimicrobial peptides in periodontal innate defense. *Frontiers in Oral Biology*, 15, 84–98. <https://doi.org/10.1159/000339456>
11. Huang, V., He, B. Y., Shao, J., Jia, S. V., & Yuan, Y. D. (2017). Polymorphism rs1143627 interleukin-1beta with susceptibility to periodontal diseases. *Oncotarget*, 8, 31406–31414. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16260>
12. Jönsson, D., Nebel, D., Bratthall, G., & Nilsson, B. O. (2011). Human periodontal ligament cell: A fibroblast-like cell that acts as an immune cell. *Journal of Periodontal Research*, 46, 153–157. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2010.01331.x>
13. Kato, H., Taguchi, Y., Tominaga, K., Umeda, M., & Tanaka, A. (2014). LPS *Porphyromonas gingivalis* inhibits osteoblast differentiation and promotes the production of proinflammatory cytokines in human periodontal ligament stem cells. *Oral Archives of Biology*, 59, 167–175.
14. Khalaf, H., Lonn, J., & Bengtsson, T. (2014). Cytokines and chemokines are expressed differently in patients with periodontitis: The possible role of TGF-beta1 as a marker of disease progression. *Cytokine*, 67, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.01.017>
15. Kinney, J. S., et al. (2014). Biomarkers of gingival fluid and the progression of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 41, 113–120. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12177>
16. Mao, C. Y., Wang, Y. G., Zhang, X., Zheng, X. Y., Tang, T. T., & Lu, E. Y. (2016). The double-edged sword effect of IL-1β on osteogenesis of periodontal ligament stem cells through crosstalk between the signaling pathways NF-kB, MAPK, and BMP/Smad. *Cell Death and Disease*, 7, e2296. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016>
17. Nanci, A., & Bosshardt, D. D. (2006). The structure of periodontal tissues in normal and in diseases. *Periodontology 2000*, 40, 11–28. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00143.x>
18. Naip, V., Bandyopadhai, P., Kundu, D., & Das, S. (2016). Evaluation of interleukin-18 in gingival sulcus fluid and serum in Bengali population with periodontal health and diseases. *Journal of the Indian Society of Periodontology*, 20(3), 260–264. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.184570>
19. Nibali, L., Fedele, S., D'Aiuto, F., & Denunciation, N. (2012). Interleukin-6 in oral diseases: An overview. *Diseases of the Oral Cavity*, 18(3), 236–243.
20. Oudhoff, M. J., Blaauboer, M. E., Nazmi, K., Scheres, N., Bolscher, J. G., & Veerman, E. C. (2010). The role of salivary histatin and the human cathelicidin LL37 in wound healing and innate immunity. *Biological Chemistry*, 391(5), 541–548. <https://doi.org/10.1515/BC.2010.063>
21. Pihlstrom, B. L., et al. (2005). Periodontal diseases. *The Lancet*, 366, 1809–1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)

22. Rangbulla, V., Nirola, A., Gupta, M., Batra, P., & Gupta, M. (2017). Salivary IgA, interleukin-1beta, and MMP-8 as salivary biomarkers in patients with chronic periodontitis. *Chinese Journal of Dental Research*, **20**, 43–51. <https://doi.org/10.3290/j.cjdr.a.00017>
23. Somerman, M. J., Young, M. F., Foster, R. A., Moehring, J. M., Imm, G., & Sauk, J. J. (1990). Characteristics of human periodontal ligament cells in vitro. *Archives of Oral Biology*, **35**, 241–247. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(90\)90062-F](https://doi.org/10.1016/0003-9969(90)90062-F)
24. Tonetti, M. S., et al. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *The New England Journal of Medicine*, **356**, 911–920. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061855>
25. Vada, N., Menikanin, D., Shi, S., Bartold, P. M., & Grontos, S. (2009). Immunomodulatory properties of human periodontal stem cells. *Journal of Cellular Physiology*, **219**, 667–676. <https://doi.org/10.1002/jcp.21781>