

Аутоиммунный процесс при генерализованном пародонтите

Л. М. Джаши

Тбилисский государственный медицинский университет

380077, Тбилиси, пр. Важа Пшавела, 33

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, коллаген, аутоиммунный процесс, адгезивная активность, липополисахариды, Т-лимфоциты, аутоантитела

Уникальная первичная структура и множество посттрансляционных модификаций придают коллагену (КГ) важную роль в эмбриогенезе, морфогенезе, цитодифференцировке для поддержания гомеостаза [7, 8]. Поэтому любой дефект в нормальных механизмах, ответственных за синтез и секрецию молекул КГ или за укладку этих молекул во внеклеточных фибриллах, может изменить гомеостаз. С этих позиций актуальную проблему представляет состояние КГ при генерализованном пародонтите (ГПД), так как одним из основных механизмов развития ГПД является нарушение метаболизма соединительной ткани и ее основного белка КГ в пародонте с последующим изменением его барьерной функции и общей реактивности организма [1, 6]. Литературные данные по этому вопросу в основном посвящены изучению продуктов расщепления КГ (пролин, оксипролин) в крови и моче [6, 7], что касается иммунологических, в частности аутоиммунных (АИ) механизмов, определяющих деструкцию КГ и интенсивность этого процесса при ГПД, то они совершенно не изучены.

Исходя из вышеизложенного, нами впервые было изучено состояние КГ I типа (КГ I) и особенности проявления АИ реакции, в частности, уровень КГ I в сыворотке крови наряду с изменением адгезивной активности (АДА) Т-лимфоцитов (Т-ЛФ) и интенсивности селекции антигенреактивных (АгР) Т-ЛФ и образования аутоантител (ААт) к КГ I при различных формах ГПД.

Материал и методы

Исследовали 179 больных ГПД (65 – легкая, 65 – средняя и 49 – с тяжелой форма).

Титры КГ I и ААт к КГ I определяли в сыворотке крови по непрямому методу Соопс А. (1958) с использованием приготовленных нами иммуносорбентов – адсорбированных Ат к КГ I на зернах сафарозы 4В, активированных бромцианом.

АгР или «иммунные» Т-ЛФ определяли по методу

Grushand, Freid (1978) использованием в качестве тест-системы КГ I, адсорбированного на танин-обработанных эритроцитах.

АДА Т-ЛФ и нейтрофилов определяли методом ингибции адгезивности лейкоцитов (Leukocyte adherence inhibition LAI), разработанным Halliday et Miler в модификации Д. Д. Харькевича и др. (1985). Для изучения АДА использовали ЛПС эндотоксина бактерий, аутоантиген липопротеид печени человека (ЛПЧ), PE_2 (простенон), рекомбинантный α_2 ИФН и КГ I.

Т-ЛФ выделяли путем элиминации В-ЛФ на протеиновых гранулах, нагруженных комплексами антиген-антитело.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что при ГПД в сыворотке крови увеличивается содержание КГ I, причем это повышение было выражено в разной степени и коррелировало с тяжестью процесса. Наиболее высокое содержание КГ I ($1:73$, $17 \pm 5,36$ против $1:15,2 \pm 1,92$ в контроле $P < 0,001$) было выявлено при тяжелой форме ГПД. Такое выраженное повышение уровня КГ I при ГПД, вероятно, отражает процесс не столько физиологически регенеративный, сколько патологический, дегенеративно-воспалительный, обусловленный АИ механизмами [3, 7]. Надо полагать, что на ранних этапах воспаления (фаза альтерации) при воспалительной дегенерации КГ пептиды задерживают продвижение лейкоцитов в очаг воспаления и тем самым предохраняют их от разрушения. На более поздних этапах по мере заухания процессов альтерации уменьшается образование КГ пептидов и происходит отмена ингибции миграции лейкоцитов, в результате чего они проникают в очаг воспаления. По-видимому, в этот период пептиды КГ благодаря модуляции пролиферации и индукции апоптоза регулируют функциональное состояние лимфоцитов и принимают участие в селекции АгР Т-ЛФ



Рис. 1. Титры КГТ в сыворотке крови при различных формах ГПД
Статистически достоверно по сравнению с легкой, средней, тяжелой формами и с контрольной группой.

[5, 11], полная функциональная активность которых может проявиться только при взаимодействии соответствующих АД-рецепторов и наличии ксимулирующего фактора [2, 9] (рис. 1). Индивидуальный анализ частоты повышения АДА Т-ЛФ крови показал, что в результате усиления синтеза и функциональной активности АД молекул значительно повышается час-

тота спонтанной АДА Т-ЛФ при средних и тяжелых формах ГПД по сравнению с легкой формой болезни и тем более с контрольной группой ($P < 0,05$).

В отличие от нейтрофилов АДА Т-ЛФ при различных формах ГПД находится в корреляционной связи с тяжестью процесса, и поэтому в дальнейших исследованиях изучали АД-рецепторы Т-ЛФ.

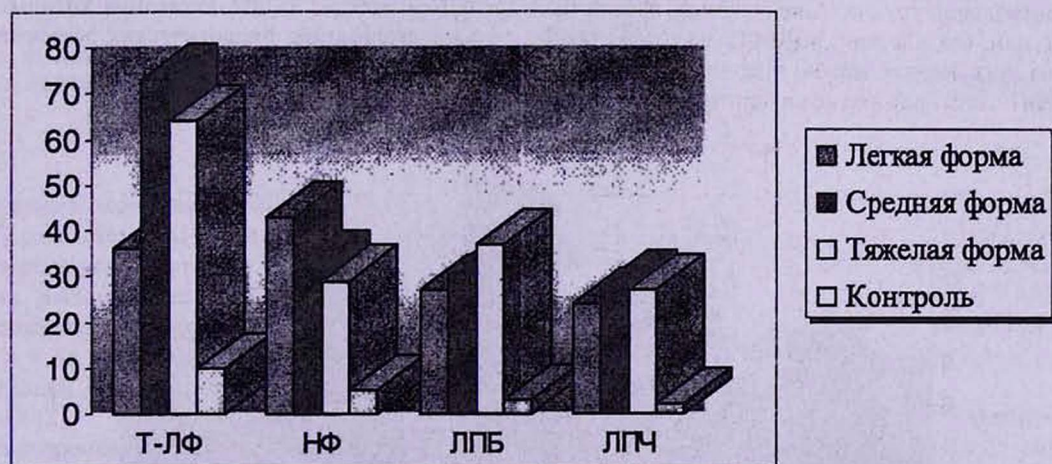


Рис. 2. Частота спонтанной АД Т-ЛФ и ингибиции АД-активности Т-ЛФ ЛПС
Норма – $10 \pm 4\%$; верхний доверительный предел – 19%.

Специфическая ингибция АД-рецепторов выявила выраженный тормозящий эффект АДА Т-ЛФ крови при воздействии ЛПС человека и бактерий. При этом аутоенсибилизация к такому универсальному антигену, как ЛПС человека, при ГПД отмечается реже, чем сенсибилизация к микробному фактору (рис. 2).

Модулирующий эффект цитокинов PE_2 и α_2 ИФН, регулирующих синтез и функциональную активность

АД-рецепторов, а также КГ I носил противоположный характер и был выражен в разной степени в зависимости от тяжести заболевания. PE_2 наиболее часто (в 50% случаев) вызывал тормозящий эффект в отношении АДА Т-ЛФ (на 20% выше доверительного предела) у больных тяжелой формой ГПД, а при легкой форме тормозящий эффект был равен 1/3 случаев (см. таблицу).

Таблица

Средние данные частоты модуляции АД активности Т-ЛФ крови больных ГПД и здоровых лиц PE_2 , α_2 ИФН и КГ I ($M \pm m\%$)

Группы обследованных	Адгеренс					
	PE_2		α_2 ИФН		КГ I	
	стимуляция	торможение	стимуляция	торможение	стимуляция	торможение
Легкая форма	6 ± 3	3 ± 2	27 ± 2	13 ± 2	25 ± 4	5 ± 5
Средняя форма	16 ± 3	32 ± 4	26 ± 3	11 ± 2	28 ± 3	10 ± 2
Тяжелая форма	10 ± 4	50 ± 6	40 ± 5	20 ± 3	37 ± 4	12 ± 2
Здоровые лица	4 ± 1	6 ± 2	8 ± 4	5 ± 5	6 ± 4	5 ± 5

В отличие от PE_2 КГ I вызывал преимущественно стимуляцию АД Т-ЛФ. Этот эффект максимально (в 37% случаев) проявился при тяжелых формах ГПД, а при более легких у 1/4 части больных в 4 раза чаще, чем в контрольной группе. Аналогичный эффект был выражен при воздействии α_2 ИФН на АДА Т-ЛФ. Исходя из этих данных, можно предположить, что КГ I и α_2 ИФН адаптивно тормозят противовоспалитель-

ный эффект PE_2 .

Таким образом, результаты наших исследований позволяют заключить, что одной из многочисленных функций КГ является стимулирующее действие на АД-рецепторы Т-ЛФ, активация которых обуславливает реализацию биологических эффектов КГ I [4, 5, 10] (рис. 3).

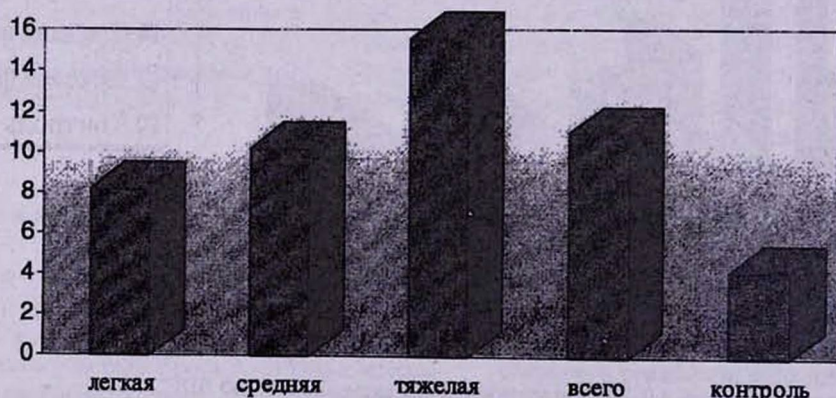


Рис. 3. Количество AgP Т-ЛФ в крови при различных формах ГПД
Статистически достоверно по сравнению с легкой, средней, тяжелой формами и с контрольной группой.

Изучение АгР Т-ЛФ КГ I показало, что при ГПД происходит селекция указанного клона в крови больных. Интенсивность экспансии АгР Т-ЛФ к КГ I коррелирует со степенью генерализации процесса. Наиболее выраженное повышение АгР ЛФ отмечается при тяжелых формах ГПД. Усиление селекции АгР Т-ЛФ к КГ I при ГПД дает основание считать, что при ГПД к КГ I развивается АИ-процесс, интенсивность которого отражает уровень АгР ЛФ в крови больных.

Одним из ранних признаков проявления толерантности к КГ I типа является образование ААт. Использование высокоспецифичного метода Кунса позволило установить, что при ГПД образуются ААт КГ I. Указанные антитела в сыворотке крови в высоких

титрах (в среднем $1:43,91 \pm 3,56$) были выявлены в сыворотке крови у 70,95% больных различными формами ГПД, тогда как у лиц с интактным пародонтом ААт к КГ I практически не выявлялись (они были обнаружены в 26% случаев в незначительных титрах ($1:1,2 \pm 0,41$ в среднем)). Повышение титров ААт к КГ I в значительной степени зависело от степени генерализации процесса. Максимальные титры ААт ($1:67,89 \pm 9,0$) были выявлены при тяжелых формах ГПД, что в значительной степени превышало титры ААт, выявленные при средних и особенно легких формах болезни ($1:39,3 \pm 3,96$ и $1:28,55 \pm 3,99$ в среднем, $P < 0,001$) (рис. 4).

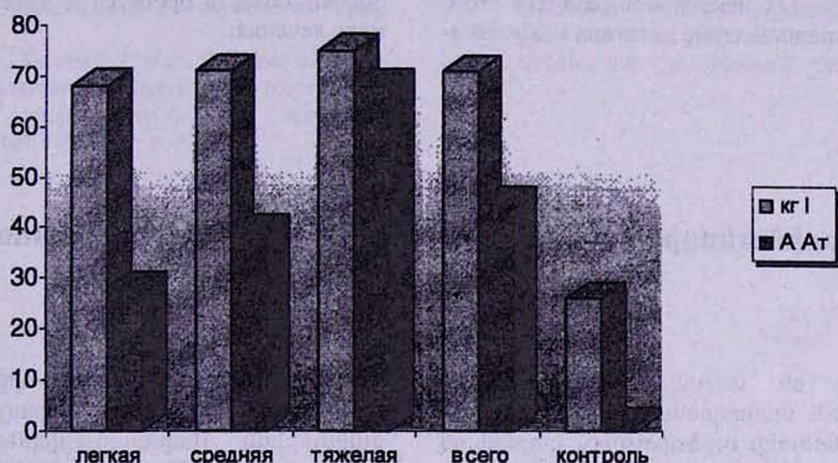


Рис. 4. Частота выявления титров ААт к КГ I при различных формах ГПД. Статистически достоверно по сравнению с легкой, средней, тяжелой формами и с контрольной группой.

Представленный материал позволяет заключить, что при ГПД развивается АИ процесс к КГ I, выраженность которого усиливается по мере прогрессирования болезни. Весьма существенным для понимания природы и механизма аутоагрессии к КГ I является тот факт, что в ее осуществлении участвуют те же иммунные реакции, что и при любых иммунологических ситуациях [2].

Исходя из современных представлений о механизмах АИ процесса, можно предположить, что при ГПД, вероятно, провоцирующим фактором развития АИ процесса являются бактерии. В воспалительном очаге по мере дезорганизации Аг структур микроорганизмов высвобождаются Аг, проявляющие сходство с некоторыми рецепторами КГ пептидов, образовавшихся при распаде молекулы КГ в воспалительном

очаге [3]. Указанные антигены процессируют в макрофагах или в дендритных клетках и презентуются в ассоциации с молекулами HLA II класса на их поверхности. Этот комплекс распознается АгР Т-ЛФ, в процессе которого развивается каскад иммунных реакций и синтезируются цитокины макрофагного и Т-ЛФ хелперного профиля [2, 9].

При воспалительных процессах пародонта развитие АИ-реакции в значительной степени зависит от активности Т-супрессоров и контрсупрессоров, сигналы которых реализуют хелперные клетки. Поэтому активность хелперных клеток является определяющей в реализации иммунного ответа. Вместе с тем при любой аутоиммунной патологии имеет место выраженное в разной степени участие обоих типов Т-хелперов [2, 9]. Соответственно, по-разному проявля-

ется участие Th_1 - и Th_2 -клеток в развитии аутоагрессии КГ I при ГПД.

Вероятно, на первых этапах развития болезни Th_1 вовлекаются в специфическое повреждение тканей пародонта. Th_1 могут непосредственно повреждать КГ, секретируя гамма-интерферон, а также провоцировать пролиферацию цитотоксических клеток, выделяющих интерлейкин-2 и ИФН. Продуцируемые Th_1 -клетками цитокины активируют макрофаги, эффектор-ные клетки – макрофаги, Т-цитотоксические клетки и естественные киллеры [9], которые могут проявить цитолитический эффект в отношении КГ I.

В более поздние сроки воспаления пародонта Th_2 -клетки индуцируют антителозависимую аутоагрессию. В этом случае в качестве провоцирующего фактора выступают микроорганизмы, антигенная структура которых близка к структуре рецепторов КГ пептидов. Одним из главных механизмов развития этого процесса является представление антигена макрофага-

ми или дендритными клетками антигенраспознающим Th_2 -клеткам, которые в свою очередь секретируют интерлейкины 4 и 5, стимулирующие антигенспецифические В-ЛФ к продукции аутоантител [9].

Таким образом, результаты наших исследований позволяют заключить, что при ГПД – воспалительном процессе, в развитии которого главная роль принадлежит микроорганизмам, вышеизложенные процессы способствуют развитию иммунной атаки и против КГ I, о чем свидетельствуют повышение титров КГ I в сыворотке крови из-за его усиленного распада, сенсibilизация АД-рецепторов Т-ЛФ, пролиферация АгР Т-ЛФ и образование ААт к КГ I. Поскольку интенсивность указанных процессов коррелирует со степенью генерализации процесса, определение в крови уровня КГ I и АгР Т-ЛФ, а также титров ААт к КГ I может быть использовано как дополнительный критерий для оценки тяжести процесса и эффективности проводимого лечения.

Поступила 05.04.02

Աուտոիմունային պրոցեսը փարաժուն պարոդոնտիտի ժամանակ

Լ.Ս. Զաշի

Ուսումնասիրվել են աուտոիմունային մեխանիզմները տարածուն պարոդոնտիտի ծագումնաբանության մեջ՝ առանձնակի ուշադրություն դարձնելով հյուսվածքային կոլագենի դետրոմոլիզի վրա:

Իմունաբանական հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել են փոխադարձ կապեր պարոդոնտիտի ծանրության և արյան շիճուկում I տիպի կոլագենի տիտրի մակարդակի մեջ: Կոլագենի հանդեպ հակամարմինների բարձր մակարդակը, Т-լիմֆոցիտների ադիզիվ ակտիվության և նրանց

հակագեն-ռեակտիվ ձևերի միջև եղած կապերը՝ կախված պարոդոնտիտի ծանրությունից, ինչպես նաև բակտերիալ լիպոսախարիդների ազդեցությունը նշված ցուցանիշների վրա, համագեցրել են այն եզրակացության, որ տարածուն պարոդոնտիտի զարգացման մեջ կարևոր նշանակություն ունի իմունային գրոհը հյուսվածքային կոլագենի հանդեպ:

Ստացված արդյունքները կարող են համոզականալ լրացուցիչ չափանիշ ախտաբանական պրոցեսի գնահատման համար:

The autoimmune process in case of generalized parodontitis

L. M. Jashi

The investigation of 179 patients with GP has revealed that in case of GP AI (autoimmune) process is developed to C-I (Collagen I). This fact is proved by increased C-I, formation of AAt, intensive selection of APT-LF and synthesis of AD receptors to C-I. It is demonstrated that in case of GP the spontaneous ADA of leukocytes increases. Opposite to neutrophils, spontaneous ADA of T-LF cor-

relates with the gravity of the process.

Modulation of ADA T-LF LPS (human and bacterial) with cytokines (PE₂ and pα₂INF) and C-I of different degree and of opposite character is revealed.

Often, particularly in severe cases, more expressed sensibilisation of AD receptors to LPS antigen of bacteria is observed in comparison with LPS of liver. PE₂ cyto-

kines cause stopping effect on ADA T-LF, while α_2 INF and C-I have a stimulating effect. It is proved that the content of C-I and titres of AAt to C-I in blood serum and the quantity of AR-T-LF in blood are increased.

Some changes of indicated data were in correlation with the degree of generalization of the process.

Литература

1. Боровский Е.В., Иванов В. С. и др. Терапевтическая стоматология. М., 1998.
2. Галактионов В.Г. Иммунология. М., 1998.
3. Джаши Л.М. Состояние системы коллаген-антиколлаген у больных пародонтитом. Intern. J. Immunorehabil., Eilat, Israel, 1997, 4, p. 174.
4. Джаши Л. М. Аллергология и иммунология. Киев, 1998, 4, с. 70.
5. Емельянов А.Ю., Козлов И.Г. и др. Влияние низкомолекулярных коллагенов пептидов на миграцию, пролиферацию и апоптоз лимфоцитов селезенки. Russian J. Immunol. 1998, 3, 1, p. 69.
6. Иванов В.С. Заболевания пародонта. М., 1989.
7. Лебедев Д.А. Осн. совр. биол., 1979, т. 88, вып. 1 (4), с. 36.
8. Серов В. В. Арх. пат., 1986, 3, с. 36.
9. Чеботарев В.Ф. Иммунология и аллергология, Киев, 1998, 1, с. 59.
10. Lehen H.F., Arfirs K.E. Curr. Opin. Hematol., 1994, 1, p. 92.
11. Osborne B.A. Opin. Immunol., 1996, 8, p. 245.