

## ЗАГАДКИ ПАРОДОНТИТА: ВРАЧИ И УЧЕНЫЕ ОБЪЕДИНЯЮТ УСИЛИЯ В ИХ РЕШЕНИИ



К.В. Шмагель,  
доктор медицинских наук,  
заместитель директора,  
Институт экологии и генетики  
микроорганизмов УрО РАН

Пермскими учеными проведено исследование молекулярных механизмов развития широко распространенного среди пожилых людей заболевания – пародонтита. В результате был установлен ключевой фактор, ответственный за разрушение связочного аппарата зуба и альвеолярных отростков челюстей: локальный дисбаланс цитокинов, регулирующих минеральный обмен костной ткани.

Пародонтит – широко распространенное среди населения заболевание. Частота встречаемости различных признаков поражения пародонта в возрастной группе от 35 до 44 лет достигает 86 %. Суть болезни состоит в воспалении опорного аппарата зуба. Его причиной чаще всего являются отложения бактериальных налетов (бляшек) на зубах и деснах. Если эти налеты не устраняются эффективно и систематически при чистке зубов, то бактерии формируют так называемые зубодесневые карманы, в которых в дальнейшем они беспрепятственно размножаются, так как эти карманы недоступны для зубной щетки. Бляшка может также стать основой для образования зубного камня, который способен в течение времени «прорасти» в глубину десны. Постепенно под влиянием воспалительного процесса развивается атрофия опорного аппарата зубов (пародонта; отсюда название заболевания – пародонтит): зубы теряют прочную связь с альвеолами и выпадают.

Клинические признаки пародонтита разнообразны:

- кровоточивость десен;
- неприятный запах изо рта;
- оголение шеек зубов;
- болезненность при приеме пищи;
- появление зубодесневых карманов;
- изменение положения зубов, появление щелей между зубами;
- значительная подвижность зубов;
- гноетечение из зуба;
- абсцессы зуба,
- рентгенологические признаки потери окружающей зуб костной ткани.

Известно, что в ротовой полости человека обитает свыше 700 видов микробов. Большинство из них не поддается выращиванию вне организма, и информация об их существовании получена лишь относительно недавно благодаря применению в исследованиях современных молекулярно-генетических методов. Вместе с тем основным возбудителем пародонтита (рис. 1) считается бактерия *Porphyromonas gingivalis*. Этот микроорганизм в сотрудничестве с другими обитателями полости рта атакует поверхность десен. Его уникальность состоит в том, что он мо-

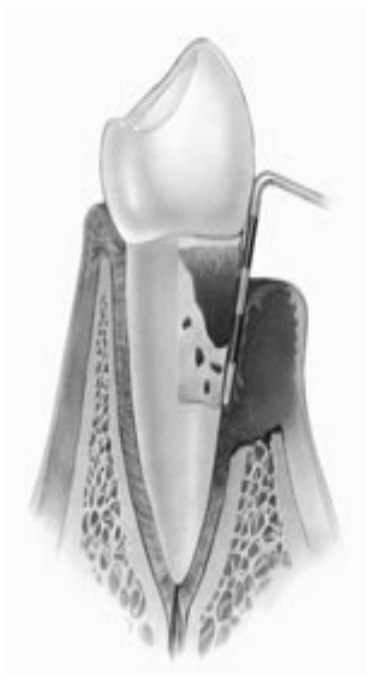


Рис. 1. Зубодесневой карман, образовавшийся в процессе развития пародонтита. Специальным зондом можно измерить глубину сформировавшегося кармана. На рисунке видна зона бактериального поражения

жет искусно управлять местным иммунитетом, делая губительные для многих бактерий механизмы защиты неэффективными. Поддерживая хроническое воспаление, *P. gingivalis* привлекает в очаг лейкоциты и запускает в них механизмы апоптоза – программируемой гибели клетки. Затем мертвый материал используется бактериями для питания.

Использование микроорганизмами отмирающих клеток макроорганизма для поддержания жизни – явление весьма распространенное в биологии. При этом нередко макроорганизм не испытывает особых неудобств (например, физиологический процесс разложения микрофлорой влажных отмирающих эпителиальных клеток). Проблема состоит в том, что само по себе индуцированное бактериями хроническое воспаление вызывает деструкцию связочного аппарата зуба и окружающей костной ткани, что, в конечном итоге, приводит к потере зубов.

Механизм этого явления долгое время оставался малопонятным. Исследование формообразовательных процессов в костной ткани показало, что есть два типа клеток, которые определяют ее рост и

разрушение, соответственно остеобласты и остеокласты (потомки моноцитов, «плавающих» в крови). Было известно, что активность этих клеток регулируется витамином D3 и рядом гормонов. Однако еще 10 лет назад наши знания о связи между медиаторами воспаления и процессами формирования кости были крайне скудными.

В 1997 г. тремя группами исследователей независимо друг от друга был открыт белок, который, как оказалось, играет важную роль в биологии кости. В частности, из клеток кишечника крысы был выделен протеин, который по своей первичной структуре был отнесен к рецепторам семейства фактора некроза опухоли. Это семейство включает в свой состав различные провоспалительные медиаторы. Был установлен, а затем пересажен мышам ген, кодирующий данный белок. Искусственно усиливая его активность (соответственно и синтез кодируемого белка) у генетически модифицированных мышей, ученые отметили развитие остеопетроза – тяжелого заболевания, характеризующегося разрастанием костной ткани. Подкожное введение этого белка обычным мышам вызывало повышение массы их костей. Также была установлена способность открытого протеина препятствовать потере костной массы у крыс с удаленными яичниками (модель возрастного женского остеопороза). Белок получил название «остеопротегерин».

Несколько позднее (1998 г.) был установлен основной механизм активации резорбции костной ткани. На остеокластах были обнаружены рецепторы, названные RANK, а на остеобластах и ряде других клеток – протеин, который мог избирательно связываться с RANK – RANK лиганд (RANKL). Выяснилось, что RANKL существует в двух формах: в виде компонента клеточной мембраны и свободной (секреторной). Взаимодействуя (в любой форме) с RANK на поверхности остеокластов, RANKL стимулирует их к разрушению (резорбции) кости (рис. 2): клетки секретируют ферменты, которые расщепляют основное вещество костной ткани. Важным оказалось то, что продукция

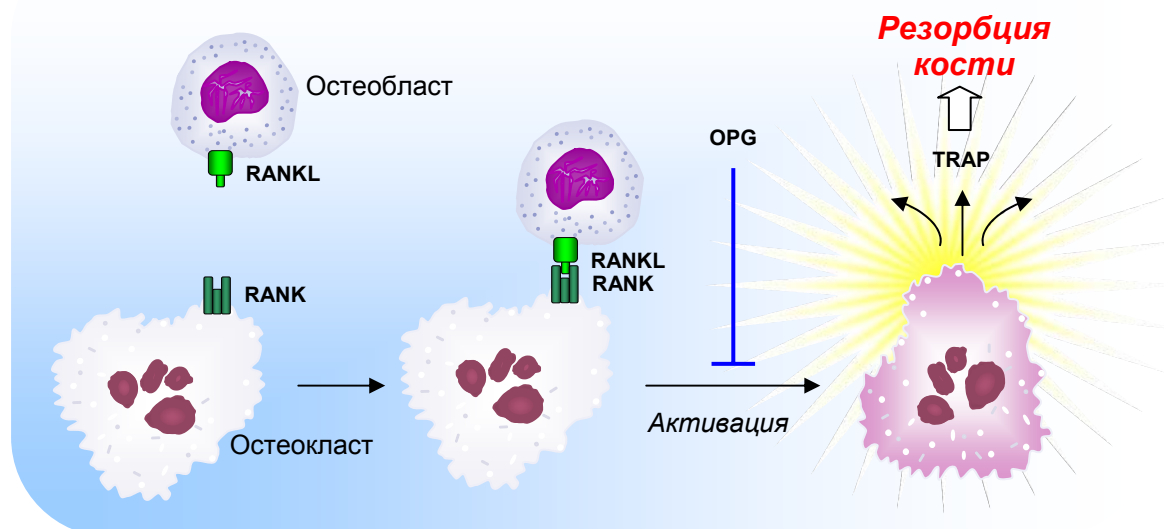


Рис. 2. Основной механизм разрушения костной ткани: взаимодействие RANK-RANKL. OPG – остеопротегерин; TRAP – тартрат-резистентная кислая фосфатаза

RANK и RANKL помимо гормонов регулируется целым рядом медиаторов воспаления: простагландинами, провоспалительными цитокинами, гистамином. В этой системе определилось и место остеопротегерина. Выяснилось, что белок выполняет роль молекулярной ловушки, специфически связывая мембранный и секретированный RANKL и блокируя его взаимодействие с RANK, а следовательно, и активацию остеокластов и последующую резорбцию кости.

Таким образом, зная основной механизм разрушения костной ткани, мы могли приступить к исследованию процесса резорбции кости при пародонтите. Работа выполнялась сотрудниками лаборатории экологической иммунологии ИЭГМ УрО РАН (зав.–доц. Б.А. Бахметьев) совместно с врачами кафедры терапевтической стоматологии Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера (зав.–проф. Л.А. Мозговая).

Сначала нами было протестировано содержимое зубодесневых карманов у пациентов с хроническим пародонтитом. Выяснилось, что в них присутствуют лейкоциты, представленные, главным образом, нейтрофилами. У здоровых людей лейкоциты в зубодесневой борозде не обнаруживались. Это свидетельствовало о наличии местного воспалительного процесса. Помимо клеток в зубодесневой

жидкости отмечались высокие уровни иммуноглобулинов, а самое главное, существенно были повышены концентрации провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8. Из литературы нам было известно, что все перечисленные цитокины стимулируют продукцию RANKL, а IL-1 еще и экспрессию RANK на поверхности остеокластов.

Далее нами были измерены уровни остеопротегерина и RANKL в зубодесневой жидкости, полученной от больных с хроническим пародонтитом (рис. 3). Выяснилось, что концентрация остеопротегерина (блокатор резорбции кости) у них была снижена, а содержание RANK-лиганда (стимулятор резорбции кости) – повышено по сравнению с ответственными показателями людей со здоровым пародонтом.

Полученные результаты позволили установить, что механизм деструкции костной ткани при пародонтите имеет ту же основу, что и при системном остеопорозе. Мы также попытались воздействовать на установленные изменения с помощью различных лечебных мероприятий. В результате было показано, что стандартная противовоспалительная терапия приводит к существенному снижению уровней провоспалительных цитокинов, но при этом не влияет на содержание IL-1 (стимулятор экспрессии RANK на остеокластах). Облучение воспаленных участков инфра-

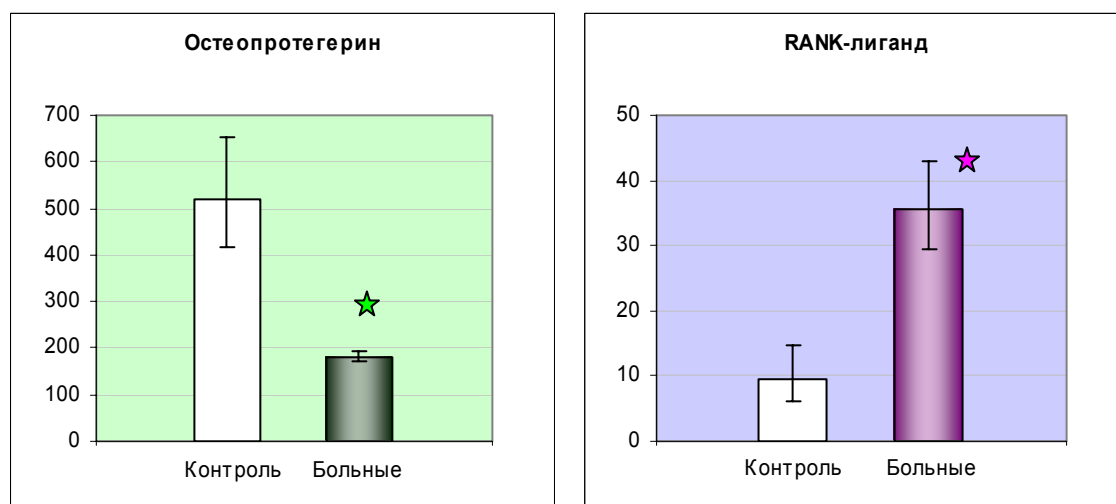


Рис. 3. Уровни остеопротегерина и RANK-лиганда в десневой жидкости у людей со здоровым пародонтом (контроль) и пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (больные). По оси абсцисс – группы обследованных; по осям ординат – концентрации остеопротегерина и RANK-лиганда (пг/мл). ☆ – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ )

красным лазерным лучом в дополнение к стандартной схеме лечения не оказывало аддитивного влияния на изменение концентраций цитокинов. Однако такой эффект был зафиксирован при измерении уровня RANKL в пораженных зонах. На наш взгляд, этот феномен требует дальнейшего клинического исследования. Если лазерное облучение позволит надежно подавлять локальную продукцию RANKL, оно может стать эффективным средством борьбы с деструкцией костной ткани при пародонтите.

В решении проблемы пародонтита им-

мунология делает первые робкие шаги. Мы пока не знаем ответов на многие вопросы. Например, почему заболевание прогрессирует с возрастом, почему оно активируется при сахарном диабете, как продлить ремиссию после проведенного лечения. Здесь требуются усилия ученых разных специальностей: иммунологов, микробиологов, молекулярных биологов и врачей-стоматологов. Добывая по крупицам знания о патогенезе заболевания, мы когда-нибудь поймем глубинные причины его развития и научимся эффективно его лечить.