© Коллектив авторов, 2021

Сультимова Т.Б.¹, Козлова М.В.¹, Гапонов А.М.², Савлевич Е.Л.¹, Козлов И.Г.^{3,4}

Локальный цитокиновый статус у пациентов с сиаладенозом околоушной слюнной железы на фоне гипотиреоза

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитации» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 107031, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Дистрофические и воспалительные заболевания больших слюнных желез (БСЖ) занимают весомую долю по распространенности среди стоматологической патологии. Известно, что патогенез сиаладенозов связан с дисфункцией щитовидной железы. На сегодняшний день местного симптоматического лечения сиаладеноза и проводимой коррекции общего соматического заболевания недостаточно, так как у данных пациентов не удается добиться стойкой ремиссии. Экспериментально доказано, что уже при субклиническом гипотиреозе наблюдаются морфологические изменения в тканях околоушных слюнных желез (ОУСЖ) в виде лимфоидной инфильтрации. Изучение уровня локальных цитокинов во многом может определять характер течения и исход заболевания.

Цель исследования – исследовать уровни про- и противовоспалительных цитокинов в паротидном секрете у пациентов с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе.

Материал и методы. 52 пациента с сиаладенозом ОУСЖ в сочетании с гипотиреозом были разделены на 2 группы: 1-я – 30 пациентов в стадии ремиссии, 2-я – 22 пациента в стадии обострения. В группу сравнения вошли 20 условно здоровых добровольцев. Содержание интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ФНО α и ИЛ-10 определяли в паротидном секрете с помощью иммуноферментного анализа реактивами фирмы «Вектор-Бест» (Россия) с использованием прибора «BMG Labtech» (ClarioStar, Германия).

Результаты. Получена достоверная разница уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α между группами больных сиаладенозом и группой сравнения с максимальным содержанием исследуемых цитокинов при сиаладенозе в стадии обострения. Уровень ИЛ-10 был достоверно ниже при сиаладенозе в стадии обострения, чем в других группах. ФНО α был детектирован в паротидном секрете только у 25 % исследуемых в группе сравнения.

Заключение. Исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в секрете слюнных желез наряду с клинической картиной может служить дополнительным диагностическим средством для оценки тяжести воспалительного процесса у этих пациентов, что позволяет рассмотреть применение данного метода в практической стоматологии для динамического наблюдения за пациентами и дальнейшего повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: слюнные железы; сиаладеноз; слюна; цитокины; интерлейкины; ФНО α ; гипотиреоз; секрет околоушной слюнной железы; ксеростомия; гипосаливация

Статья получена 06.06.2021. Принята в печать 16.07.2021.

Для цитирования: Сультимова Т.Б., Козлова М.В., Гапонов А.М., Савлевич Е.Л., Козлов И.Г. Локальный цитокиновый статус у пациентов с сиаладенозом околоушной слюнной железы на фоне гипотиреоза. Иммунология. 2021; 43 (4): 356–363. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-356-363>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции

Козлова Марина Владленовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация
E-mail: profkoz@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3066-206X>

Sultimova T.B.¹, Kozlova M.V.¹, Gaponov A.M.², Savlevich E.L.¹, Kozlov I.G.^{3,4}

Local cytokine status in patients with sialadenosis of parotid glands with hypothyroidism

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

² V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation of Federal Research and Clinical Center of Intensive care Medicine and Rehabilitology, Ministry of Science and High Education of Russian Federation, 107031, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. The salivary glands' dystrophic and inflammatory diseases occupy a significant proportion of the prevalence of dental pathology. It is known that the pathogenesis of sialadenosis is associated with thyroid gland dysfunction. Local treatment of sialadenosis and correction of somatic disease is not enough, as it's not possible to achieve in these patients stable remission. It has been experimentally proved that already in subclinical forms of hypothyroidism there are morphological changes in the parenchyma of parotid gland with lymphoid infiltration. The study of local cytokine levels can largely determine outcome of the disease.

Aim – to study pro- and anti-inflammatory cytokine levels in parotid secretion of patients with sialadenosis and hypothyroidism.

Material and methods. The study consisted of 52 patients with sialadenosis of parotid glands. All the patients were divided into 2 groups: 1st – 30 patients in remission stage, 2nd – 22 patients in the acute stage. The comparison group were included 20 healthy volunteers. The content of IL-1 β , IL-6, TNF α and IL-10 was determined in the parotid secretion by enzyme immunoassay (ELISA) using Vector-Best reagents (Russia) and BMG Labtech (ClarioStar, Germany).

Results. There was a significant difference in the levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α between the groups of sialadenosis patients and the group of comparison with the maximum cytokines' level under study in sialadenosis in the acute stage. The level of IL-10 was significantly lower in sialadenosis in the acute stage compared to the other groups. TNF α was detected in parotid secretion only in 25 % of subjects in the group of comparison.

Conclusion. The study of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the salivary gland secretion, along with the clinical picture, can serve as an additional diagnostic tool to determine the severity of the inflammatory process in these patients, which allows to consider the use of this method in practical dentistry for dynamic monitoring of patients and further application of treatment efficacy.

Keywords: salivary glands; sialadenosis; saliva; cytokines; interleukins; TNF α ; hypothyroidism; parotid secretion; xerostomia; hyposalivation

Received 06.06.2021. Accepted 16.07.2021.

For citation: Sultimova T.B., Kozlova M.V., Gaponov A.M., Savlevich E.L., Kozlov I.G. Local cytokine status in patients with sialadenosis of parotid glands with hypothyroidism. *Immunologiya*. 2021; 43 (4): 356–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-356-363> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Лечение дистрофических и воспалительных заболеваний больших слюнных желез (БСЖ) остается актуальным вопросом современной стоматологии [1]. В настоящее время на их долю приходится 3–24 % от всей стоматологической патологии. При этом в 10–18 % случаев встречаются сиаладенозы, которые характери-

зуются секреторными нарушениями БСЖ с развитием дистрофических изменений их паренхимы вследствие нейрогуморальной дисфункции. Одновременно данный процесс может осложняться воспалительными реакциями (сиаладенитами) [2].

Согласно современным представлениям, важным патогенетическим фактором развития сиаладенозов является тесная функциональная связь БСЖ со щито-

For correspondence

Marina V. Kozlova –

MD, PhD, Professor,

Head of the of Dentistry Chair,

Central State Medical Academy,

Department of Russian President Affairs,

Moscow, Russian Federation

E-mail: profkoz@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3066-206X>

видной железой (ЩЖ) [3]. По мнению E. Niedzinski и соавт., при гипотиреозе наблюдается гипертрофия БСЖ и снижается образование секрета, что приводит к ксеростомии [4]. Известно, что недостаток гормонов ЩЖ приводит к угнетению преимущественно системного клеточного иммунитета [5–8], хотя комплексных исследований о взаимодействии гормонов ЩЖ и разных компонентов иммунной системы не так много [9]. У больных сиаладенозом в сочетании с тиреоидной патологией терапия в виде местного лечения (бужирование, инстиляция протоков и новокаиновая блокада БСЖ) и коррекции гормонального статуса врачом-эндокринологом приводит только к временной ремиссии заболевания БСЖ. Однако качество жизни таких пациентов не улучшается – сохраняются гипосаливация и гипертрофия слюнных желез (СЖ), к тому же часто наблюдаются рецидивы сиаладенита [10].

На сегодняшний день экспериментально выявлено, что морфологические изменения в паренхиме околоушной слюнной железы (ОУСЖ) в виде кистозных преобразований долек и лимфоидной инфильтрации стромы имеются уже на стадии субклинического гипотиреоза [11]. При этом в литературе описаны единичные исследования по изучению системы цитокинов у пациентов с воспалительными заболеваниями СЖ. A. Sauli и соавт. одними из первых сравнивали концентрации интерлейкина (ИЛ)-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, трансформирующего фактора роста β (ТФР β), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в биоптатах малых СЖ у пациентов с болезнью Шегрена и хроническим сиаладенитом. Статистически достоверной разницы между группами по изучаемым цитокинам не получено [12]. В дальнейшем большинство зарубежных работ было посвящено изучению цитокинов в смешанной слюне при синдроме Шегрена [13–16], IgG4-ассоциированном аутоиммунном сиаладените [17] и при диагностике онкологических заболеваний полости рта [18, 19].

По данным А.С. Алейникова и соавт., у больных хроническим протоковым сиаладенитом ОУСЖ в их паротидном секрете выявлена только положительная корреляционная взаимосвязь локального ИЛ-6 с клиническим характером и стадией заболевания [20]. Другая группа авторов в смешанной слюне пожилых людей с сиалозами и сиаладенитами определила повышение уровня ИЛ-6, рецепторного антагониста ИЛ-1 (RAIL) с одновременным снижением уровней ИЛ-8 и ИЛ-10 [21]. Однако слюна как ротовая жидкость не отражает патологический процесс непосредственно конкретной СЖ, так как состоит не только из секрета больших и малых СЖ, но и содержит десневую жидкость, выделения пародонтальных карманов, слущенный эпителий, остатки пищевых продуктов и т.д.

Исходя из вышеизложенного изучение показателей локального иммунитета в паротидном секрете при сиаладенозах с дисфункцией ЩЖ важно с точки зрения исследования патогенетических механизмов указанных заболеваний.

Цель работы – исследовать уровни про- и противовоспалительных цитокинов в паротидном секрете у пациентов с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе.

Материал и методы

Участники исследования. Под наблюдением находились 52 пациента (42 женщины и 10 мужчин) от 35 до 75 лет (средний возраст – $49,9 \pm 14,4$ лет) с воспалительно-дистрофическими процессами в ОУСЖ в отделении хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБУ «Поликлиники № 1» УДП РФ.

Клиническое исследование выполнено с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и статей 20, 22, 23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 26.05.2021). Клиническое исследование проведено по протоколу, одобренному локальным этическим комитетом при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: наличие у пациентов сиаладеноза ОУСЖ, диагностированного по результатам ультразвукового исследования (УЗИ), сиалометрии, сиалогграфии, и гипотиреоза, установленного врачом-эндокринологом на основании данных стандартных лабораторных и инструментальных исследований.

Критерии невключения: наличие у пациентов злокачественных новообразований, аутоиммунных процессов, сахарного диабета, метаболического синдрома, лимфопролиферативных и хронических заболеваний мочеполовой системы, крови, желудочно-кишечного тракта.

В индивидуальную карту пациента были внесены сведения о ранее проведенных УЗИ, хирургических и консервативных методах лечения заболеваний ЩЖ, длительности гормон-заместительной терапии с названием препаратов и указанием их дозировок.

Все пациенты были распределены на группы в зависимости от присоединения воспалительного процесса:

- 1-я группа – 30 пациентов (28 женщин и 2 мужчины) с сиаладенозом ОУСЖ в состоянии ремиссии (средний возраст – $50,2 \pm 15,1$ года);
- 2-я – 22 пациента (14 женщин и 8 мужчин) с сиаладенозом ОУСЖ в стадии обострения (средний возраст – $49,6 \pm 13,5$ года).

Группу сравнения составили 20 здоровых добровольцев (11 женщин и 9 мужчин, средний возраст – $41,6 \pm 5,7$ года). Группа была сформирована после исключения у ее участников патологии БСЖ, полости рта, ротоглотки, ЩЖ и установления отсутствия воспалительных явлений в момент взятия материала.

Комплексное клинико-лабораторное обследование проводили, используя общие, частные и специальные методы диагностики патологии БСЖ. При клиническом осмотре пальпировали регионарные лимфатические узлы, околоушные и поднижнечелюстные СЖ, определяли их консистенцию и размер. Визуально оценивали увлажненность красной каймы губ и слизистой оболочки рта, наличие свободной слюны. Определяли характер выделяемого секрета из протоков БСЖ, его количество и консистенцию.

С целью изучения локального цитокинового статуса у всех пациентов при сиалометрии утром натощак собирали секрет из ОУСЖ с использованием капсулы Лешли–Ющенко–Красногорского в модификации Л. Сазама. Капсула состояла из двух камер: внешняя – для прикрепления к слизистой оболочке щеки за счет созданного вакуума; внутренняя сопоставлялась с устьем протока и по трубке сообщалась с градуированной пробиркой. По методу М.В. Симоновой проводили сиалометрию в течение 5 мин при периодическом стимулировании 3 % раствором аскорбиновой кислоты с момента появления первой капли секрета. Полученную жидкость в пластиковой пробирке замораживали при температуре -60°C . Затем все пробирки в специальном транспортном холодильнике доставляли в лабораторию экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Иммуноферментный анализ. Перед лабораторным исследованием образцы быстро размораживали. Пробирки центрифугировали при 10 000 g в течение 10 мин. В дальнейшем работали с супернатантом. В надосадочной жидкости с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя определяли содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и ИЛ-10. Результаты детектировали на приборе «BMG Labtech» (ClarioStar, Германия) со спектром длин волн в диапазоне 220–1000 нм и разрешением 1–10 нм, согласно протоколу производителя. Для стандартизации значений уровня цитокинов пирогалоловым методом определяли количество общего белка в супернатанте ткани. В последующем пересчитывали содержание цитокинов на концентрацию белка 1 мг/мл. Таким образом, все расчетные показатели содержания цитокинов описаны в пг/мл, с учетом общего уровня белков в супернатантах.

Поскольку референсных значений уровней цитокинов в секрете СЖ нет, для определения нормативов были взяты образцы слюны 20 здоровых добровольцев из группы сравнения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы STATISTICA 13.0 (StatSoft, США). Вычисляли *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок и уровень достоверности (*p*). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

В общей группе пациентов с сиаладенозом ОУСЖ узловое образование в ЩЖ отмечалось у 24 (46 %) человек. 20 (39 %) пациентов принимали тироксин в стандартных дозах, без коррекции терапии больше 1 года; 8 (15 %) пациентов в анамнезе имели субтотальную резекцию ЩЖ и находились на контролируемой гормонзаместительной терапии.

При стоматологическом обследовании у пациентов 1-й группы ($n = 30$) с сиаладенозом ОУСЖ в стадии ремиссии ведущей жалобой была сухость в полости рта (100 % пациентов). Все пациенты акцентировали, что этот симптом усиливался во время приема пищи, вызывая необходимость запивать еду водой, и в период разговора, что сопровождалось чувством слипания губ, языка и слизистой оболочки щек. Наличие трещин и постоянное образование корочек на губах отмечали 8 (27 %) обследуемых. При пальпации обе ОУСЖ были увеличены, мягкоэластичной консистенции, безболезненные. 16 (53 %) пациентов беспокоило увеличение ОУСЖ, остальные 14 (47 %) пациентов не придавали значения данному симптому, несмотря на его наличие. При осмотре полости рта у 25 (83 %) обследуемых визуализировалась выраженная сухость слизистых оболочек. В 5 (17 %) случаях отмечалось наличие вязкой пенистой слюны (это было заметно в преддверии полости рта). Из протоков желез выделялась капля чистой, прозрачной слюны. По данным сиалометрии, среднее количество секрета ОУСЖ у пациентов данной группы составило $1,33 \pm 0,7$ мл, что соответствовало II степени ксеростомии.

Во 2-й группе ($n = 22$) с сиаладенозом в стадии обострения 15 (68 %) пациентов жаловались на болезненное припухание желез, 5 (23 %) пациентов – на солоноватый привкус во рту, у 2 (9 %) лиц эти жалобы сочетались. При клиническом осмотре наблюдалось двустороннее увеличение ОУСЖ у 16 (73 %) пациентов, одностороннее – у 6 (27 %). Железы определялись пальпаторно, отмечалась их плотноэластичная консистенция, болезненность при пальпации. При осмотре собственно полости рта слизистая оболочка была умеренно увлажнена у 6 (27 %) пациентов и слабо увлажнена – у 16 (73 %). У 17 (77 %) пациентов из протоков ОУСЖ выделялся мутный секрет с фибринозными включениями. Средний показатель сиалометрии данной группы составил $1,25 \pm 0,33$ мл, что соответствовало II степени ксеростомии.

При обследовании участников группы сравнения ($n = 20$) на красной кайме губ не определялись патологические элементы, ОУСЖ не пальпировались. Слизистая оболочка рта при осмотре визуализировалась бледно-розового цвета, умеренно увлажненной. Из протоков БСЖ при массировании был получен чистый, прозрачный секрет. Данные сиалометрии в среднем составляли $3,92 \pm 0,96$ мл, что свидетельствовало о нормальной секреторной функции СЖ.

При изучении провоспалительных цитокинов в паротидном секрете все группы различались между собой. Максимальные уровни провоспалительных цито-

Средние значения концентраций цитокинов в группах

Группа	Цитокины, пг/мл, $M \pm m$			
	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ФНО α	ИЛ-10
1-я группа	$7,8 \pm 0,5^{* \#}$	$15,57 \pm 1,25^{* \#}$	$1,99 \pm 0,83^{* \#}$	$15,23 \pm 1,39^{\#}$
2-я группа	$22,24 \pm 7,82^{*}$	$28,83 \pm 4,33^{*}$	$2,34 \pm 1,03^{*}$	$9,2 \pm 2,5^{*}$
Группа сравнения	$5,61 \pm 0,86$	$8,76 \pm 1,93$	$0,17 \pm 0,077$	$16,8 \pm 0,47$

Примечание. * – статистическая достоверность различий между группами пациентов и группой сравнения, $p < 0,05$; # – статистическая достоверность различий между 1-й и 2-й группами пациентов, $p < 0,05$.

кинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α отмечались во 2-й группе у пациентов с сиаладенозом в стадии обострения – у них наблюдалась ярко выраженная клиническая картина. Данные были статистически значимо выше соответствующих показателей в группе сравнения в 4 ($p = 0,041$), 3,3 ($p = 0,0001$) и 13,8 раза ($p = 0,035$) соответственно. При этом ФНО α выявили только лишь у 25 % участников группы сравнения.

Несмотря на стадию ремиссии, у пациентов в 1-й группе в паротидном секрете наблюдалось статистически значимое увеличение уровней провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β – в 1,4 раза ($p = 0,032$), ИЛ-6 – в 1,8 раз ($p = 0,005$), ФНО α – в 11,7 раз ($p = 0,034$), в отличие от группы сравнения. Следовательно, клиническая ремиссия сиаладеноза ОУСЖ не отражала реального состояния железы.

Также был проведен сравнительный анализ уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α у пациентов с сиаладенозом в стадии обострения и ремиссии. Выявлено, что ИЛ-1 β и ФНО α чаще выявлялись при стадии обострения во 2-й группе, но данные статистически не значимы ($p = 0,07$; $p = 0,79$ соответственно). Уровень ИЛ-6 был достоверно выше в 1,9 раз также при стадии обострения ($p = 0,005$) по сравнению со стадией ремиссии.

Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в паротидной слюне в 1-й группе составило $15,23 \pm 1,39$ пг/мл, что достоверно выше по сравнению со 2-й группой ($9,2 \pm 2,5$ пг/мл) и не отличалось от группы сравнения ($16,8 \pm 0,47$ пг/мл) (см. таблицу).

Обсуждение

Сиаладеноз часто имеет стертое клиническое течение, так как уменьшение слюноотделения при этом патологическом процессе незаметно для больного. Относительно безболезненное увеличение ОУСЖ может наблюдаться в течение длительного времени, и только клиническая манифестация заболевания при присоединении сиаладенита служит причиной для обращения за медицинской помощью у этих пациентов. При этом при активном опросе жалобу на сухость в полости рта в нашем исследовании предъявляли все пациенты 1-й группы с сиаладенозом ОУСЖ в состоянии ремиссии. Поскольку очень важно начать терапию сиаладенозов на довоспалительном этапе и четко представлять ориентиры для прекращения лечения в связи с достижением ремиссии, важен поиск дополнительных маркеров регресса воспаления при этом заболевании.

Основой воспалительного процесса любой этиологии является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные медиаторы, а с другой – противовоспалительные цитокины. Баланс между этими двумя противоположными группами регуляторных молекул во многом определяет характер течения и исход заболевания. Определение уровней цитокинов только одной группы не полностью отражает состояние изучаемого пораженного органа до и после лечения. И только одномоментная оценка уровня цитокинов из оппозитных групп может оказаться корректной.

При экспериментальном сиаладенозе и субклиническом гипотиреозе на гистологических препаратах у крыс в паренхиме железы и вокруг протоков определяется лимфопрлиферация [11]. Известно, что при снижении секреторной функции БСЖ создаются условия для инфицирования протоков и ацинусов восходящей микрофлорой полости рта, что является причиной периодических обострений и дальнейших органических нарушений. Повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в секрете СЖ наряду с клинической картиной дополнительно свидетельствует о воспалительном процессе у таких пациентов [22].

Цитокиновый дисбаланс характеризует хронический воспалительный процесс в СЖ, а избыточная секреция провоспалительных цитокинов может указывать на активное течение патологических процессов, что в последующем приводит к фиброзному замещению железистой ткани.

Считается, что продукция ИЛ-1 β происходит под воздействием причинных агентов, усиливающих патологический процесс, в зоне первого контакта. Вызывая быструю экспрессию специфических рецепторов, ИЛ-1 β активирует практически все ключевые клетки – участники местной воспалительной реакции, включая эндотелиоциты, фибробласты, лимфоциты, резидентные макрофаги. Экспозиция эндотелия с ИЛ-1 β вызывает экспрессию на его поверхности Е-селектина, который обеспечивает прикрепление нейтрофилов и лимфоцитов и их миграцию в очаг воспаления [23]. Данный процесс в дальнейшем приводит к замещению железистой ткани ОУСЖ вследствие лимфоидной инфильтрации, что клинически проявляется гипертрофией СЖ и снижением ее секреторной функции.

Другой провоспалительный цитокин ИЛ-6 является типичным индуцибельным цитокином, который син-

тезируется при встрече с патогеном многими типами клеток, включая макрофаги, моноциты, эндотелиоциты, Т-лимфоциты и др. Важное значение ИЛ-6 заключается в стимуляции воспалительной реакции и специфического иммунного ответа. Таким образом, возможно, происходит разрушение ацинарных клеток, продуцирующих секрет, что является причиной выраженной ксеростомии полости рта.

Аналогичная динамика отмечается для уровня ФНО α . В день обращения данный показатель детектировался в обеих группах, в отличие от группы сравнения, где он был обнаружен только у 25 % обследуемых. В свою очередь, ФНО α синтезируется в очаге острого воспаления, активирует нейтрофилы, макрофаги и участвует в их хемотаксисе в зону воспаления, повышает проницаемость стенки сосудов, усиливая воспалительную реакцию [24]. Эти процессы объясняют болезненное увеличение желез и выделение мутного гнойного секрета СЖ с солоноватым привкусом в полости рта у пациентов. Длительные хронические процессы в ацинусах способствуют нарушению работы белков-аквапоринов, что в последующем приводит к дисфункции органа, а именно к гипосаливации и ксеростомии.

ИЛ-10 – это противовоспалительный цитокин, который подавляет синтез провоспалительных цитокинов и реактивных форм кислорода Th1-лимфоцитами, макрофагами и антиген-презентирующими клетками, ингибирует представление антигена и фагоцитоз [24]. В нашем исследовании во 2-й группе с сиаладенозом ОУСЖ в стадии обострения наблюдалось снижение уровня ИЛ-10 по отношению к группе пациентов с сиаладенозом ОУСЖ в стадии ремиссии и группе сравнения ($p = 0,005$). Таким образом, возможно, за счет увеличения уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α и снижения уровня противовоспалительного ИЛ-10 (что характерно для развития воспалительного процесса) более выраженная клиническая картина наблюдалась во 2-й группе в стадии обострения.

Важно отметить, что в группе пациентов в состоянии ремиссии уровень местных провоспалительных цитокинов был выше контрольных значений. Это свидетельствует о том, что несмотря на отсутствие клинических симптомов заболевания, нет полного регресса воспалительного процесса в ОУСЖ, что требует увеличения длительности проводимого лечения у пациентов с данным патологическим процессом.

Увеличение уровней исследуемых провоспалительных цитокинов в группе с сиаладенозом ОУСЖ в стадии обострения приводит к развитию клинических проявлений и секреторной дисфункции железы. Для защиты от избыточного влияния воспалительного процесса в организме включаются механизмы негативного контроля благодаря продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и других гуморальных ингибиторов, которые подавляют синтез провоспалительных цитокинов.

Выводы

1. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α в секрете ОУСЖ пациентов при гипотиреозе с сиаладенозами в стадии ремиссии и обострения были выше контрольных значений.
2. Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 при обострении сиаладеноза ОУСЖ статистически значимо ниже, чем группе пациентов с сиаладенозом ОУСЖ в стадии ремиссии и в группе сравнения.
3. Исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в секрете слюнных желез наряду с клинической картиной может служить дополнительным диагностическим средством для определения тяжести воспалительного процесса у этих пациентов и прогноза рецидивов, что позволяет рассмотреть применение данного подхода в практической стоматологии для динамического наблюдения пациентов и дальнейшей оценке эффективности лечения.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад в выполнение исследования и подготовку статьи.

Литература

1. Рунова М.Б. Современные принципы диагностики и лечения заболеваний слюнных желез. Современные технологии в медицине. 2011; 3: 152–6.
2. Афанасьев В.В., Хубутя Б.Н., Винокурова О.Ю., Денисова Е.И. Структура заболеваемости СЖ по данным Всероссийского Центра по изучению заболеваний СЖ на базе клиники хирургической стоматологии челюстно-лицевого госпиталя Ветеранов Войска департамента здравоохранения г. Москвы. Российский стоматологический журнал. 2012; 6: 36–7.
3. Асиятилов А.Х., Асиятилов Г.А., Ордашев Х.А. Состояние слюновыделительной системы у больных сиаладенозом при патологии щитовидной железы. Вестник ДГМА. 2012; 1 (2): 28–30.
4. Niedzinski E.J., Chen Y., Olson D.C., Parker E.A., Park H., Udove J.A., Scollay R., McMahon B.M., Bennett M.J. Enhanced systemic transgene expression using a novel endonuclease inhibitor/DNA formulation. Gene Ther. 2003; 10 (26): 2133–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302125>
5. Montesinos M.D.M., Pellizas C.G. Thyroid hormone action on innate immunity. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2019; 10: 350. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00350>
6. Rubingh J., van der Spek A., Fliers E., Boelen A. The role of thyroid hormone in the innate and adaptive immune response during infection. Compr. Physiol. 2020; 10 (4): 1277–87. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c200003>
7. Робинсон М.В., Обут Т.А., Мельникова Е.В., Труфакин В.А. Влияние тироксина и мерказолила на иммунологические показатели лимфоцитов крови и лимфоидных органов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013; 156 (8): 203–5.
8. Yao J.K., Keshavan M.S. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. Antioxid Redox Signal. 2011; 15 (7): 2011–35. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3603>
9. De Vito P., Incerpi S., Pedersen J.Z., Luly P., Davis F.B., Davis P.J. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. Thyroid. 2011; 21 (8): 879–90. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0429>
10. Сульимова Т.Б., Козлова М.В. Заболевания слюнных желез при эндокринопатиях. Вестник КГМА имени И.К. Ахунбаева. 2020; 2: 79–86.
11. Сульимова Т.Б., Козлова М.В., Мкртумян А.М. Влияние патологии щитовидной железы на развитие сиаладенозов. Крем-

левская медицина. Клинический вестник. 2018; 4 (2): 47–51. DOI: <https://doi.org/10.26269/9jppj-be09>

12. Cauli A., Yanni G., Pitzalis C., Challacombe S., Panayi G.S. Cytokine and adhesion molecule expression in the minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome and chronic sialoadenitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54 (3): 209–15. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.54.3.209>

13. Streckfus C., Bigler L., Navazesh M., Al-Hashimi I. Cytokine concentrations in stimulated whole saliva among patients with primary Sjögren's syndrome, secondary Sjögren's syndrome, and patients with primary Sjögren's syndrome receiving varying doses of interferon for symptomatic treatment of the condition: a preliminary study. *Clin. Oral Investig.* 2001; 5 (2): 133–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s007840100104>

14. Roescher N., Tak P.P., Illei G.G. Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2009; 15 (8): 519–26. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01582.x>

15. Chen X., Aqrabi L.A., Utheim T.P., Tashbayev B., Utheim O.A., Reppe S., Hove L.H., Herlofson B.B., Singh P.B., Palm O., Galtung H.K., Jensen J.C.L. Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjögren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 7319. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43714-5>

16. Kang E.H., Lee Y.J., Hyon J.Y., Yun P.Y., Song Y.W. Salivary cytokine profiles in primary Sjögren's syndrome differ from those in non-Sjögren sicca in terms of TNF- α levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29 (6): 970–6.

17. Hong X., Min S.N., Zhang Y.Y., Lin Y.T., Wang F., Huang Y., Yu G.Y., Wu L.L., Yang H.Y. TNF- α suppresses autophagic flux in

acinar cells in IgG4-related sialadenitis. *J. Dent. Res.* 2019; 98 (12): 1386–96. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034519871890>

18. Khyani I.A.M., Qureshi M.A., Mirza T., Farooq M.U. Detection of interleukins-6 and 8 in saliva as potential biomarkers of oral pre-malignant lesion and oral carcinoma: a breakthrough in salivary diagnostics in Pakistan. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017; 30 (3): 817–23.

19. Singh P., Verma J.K., Singh J.K. Validation of salivary markers, IL-1 β , IL-8 and Lgals3bp for detection of oral squamous cell carcinoma in an Indian population. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 7365. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64494-3>

20. Алейников А.С., Гайдук И.В., Панин А.М., Лякина Л.Т. Провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы в слюнном секрете больных хроническим сиадохитом. *Вестник ТГУ.* 2015; 20 (1): 137–9.

21. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Показатели секреторного иммунитета слюны у пациентов с различными заболеваниями слюнных желез. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2015; 1: 40–7.

22. Савлевич Е.Л., Симбирцев А.С., Чистякова Г.Н., Терехина К.Г., Бацкалевич Н.А. Состояние системного и местного иммунитета при острых назофарингитах на фоне ОРВИ. *Терапия.* 2021; 4: 57–63. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>

23. Колесникова Н.В., Самойленко Е.С. Роль цитокинов в патогенезе инфекционного эндокардита. *Иммунология.* 2020; 41 (3): 262–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268>

24. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Санкт-Петербург: Фолиант, 2018: 512 с.

■ References

1. Runova M.B. Present-day principles of diagnosis and treatment of salivary gland diseases. *Modern technologies in medicine.* 2011; 3: 152–6. (in Russian)

2. Afanas'ev V.V., Khubutiya B.N., Vinokurova O.Y., Denisova E.I. Structure of morbidity of the salivary glands according to the data of the all-Russian Center for the study of diseases of the salivary glands on the basis of the clinic dental surgery maxillo-facial hospital of War veterans of the Department of healthcare of Moscow. *Russian Dental Journal.* 2012; 6: 36–7. (in Russian)

3. Asiyatlov A.Kh., Asiyatlov G.A., Ordashev Kh.A. Condition of salivation system in patients with sialadenitis and thyroid pathology. *Bulletin of DGMA.* 2012; 1 (2): 28–30. (in Russian)

4. Niedzinski E.J., Chen Y., Olson D.C., Parker E.A., Park H., Udove J.A., Scollay R., McMahon B.M., Bennett M.J. Enhanced systemic transgene expression using a novel endonuclease inhibitor/DNA formulation. *Gene Ther.* 2003; 10 (26): 2133–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302125>

5. Montesinos M.D.M., Pellizas C.G. Thyroid hormone action on innate immunity. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019; 10: 350. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00350>

6. Rubingh J., van der Spek A., Fliers E., Boelen A. The role of thyroid hormone in the innate and adaptive immune response during infection. *Compr. Physiol.* 2020; 10 (4): 1277–87. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c200003>

7. Robinson M.V., Obut T.A., Mel'nikova E.V., Trufakin V.A. Effect of thyroxine and mercaptozole on immunological parameters of blood lymphocytes and lymphoid organs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013; 156 (8): 203–5. (in Russian)

8. Yao J.K., Keshavan M.S. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15 (7): 2011–35. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3603>

9. De Vito P., Incerpi S., Pedersen J.Z., Luly P., Davis F.B., Davis P.J. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid.* 2011; 21 (8): 879–90. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0429>

10. Sul'timova T.B., Kozlova M.V. Diseases of the salivary glands with endocrinopathy. *Bulletin of the I. K. Akhmedov KSMU.* 2020; 2: 79–86. (in Russian)

11. Sul'timova T.B., Kozlova M.V., Mkrtumyan A.M. The effect of thyroid pathology on the development of diseases of the large salivary glands. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin.* 2018; 4 (2): 47–51. DOI: <https://doi.org/10.26269/9jppj-be09> (in Russian)

12. Cauli A., Yanni G., Pitzalis C., Challacombe S., Panayi G.S. Cytokine and adhesion molecule expression in the minor salivary

glands of patients with Sjögren's syndrome and chronic sialoadenitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54 (3): 209–15. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.54.3.209>

13. Streckfus C., Bigler L., Navazesh M., Al-Hashimi I. Cytokine concentrations in stimulated whole saliva among patients with primary Sjögren's syndrome, secondary Sjögren's syndrome, and patients with primary Sjögren's syndrome receiving varying doses of interferon for symptomatic treatment of the condition: a preliminary study. *Clin. Oral Investig.* 2001; 5 (2): 133–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s007840100104>

14. Roescher N., Tak P.P., Illei G.G. Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2009; 15 (8): 519–26. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01582.x>

15. Chen X., Aqrabi L.A., Utheim T.P., Tashbayev B., Utheim O.A., Reppe S., Hove L.H., Herlofson B.B., Singh P.B., Palm O., Galtung H.K., Jensen J.C.L. Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjögren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 7319. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43714-5>

16. Kang E.H., Lee Y.J., Hyon J.Y., Yun P.Y., Song Y.W. Salivary cytokine profiles in primary Sjögren's syndrome differ from those in non-Sjögren sicca in terms of TNF- α levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29 (6): 970–6.

17. Hong X., Min S.N., Zhang Y.Y., Lin Y.T., Wang F., Huang Y., Yu G.Y., Wu L.L., Yang H.Y. TNF- α suppresses autophagic flux in acinar cells in IgG4-related sialadenitis. *J. Dent. Res.* 2019; 98 (12): 1386–96. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034519871890>

18. Khyani I.A.M., Qureshi M.A., Mirza T., Farooq M.U. Detection of interleukins-6 and 8 in saliva as potential biomarkers of oral pre-malignant lesion and oral carcinoma: a breakthrough in salivary diagnostics in Pakistan. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017; 30 (3): 817–23.

19. Singh P., Verma J.K., Singh J.K. Validation of salivary markers, IL-1 β , IL-8 and Lgals3bp for detection of oral squamous cell carcinoma in an Indian population. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 7365. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64494-3>

20. Aleynikov A.S., Gayduk I.V., Panin A.M., Lyakina L.T. Pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the saliva secretion of patients with chronic sialodioxitis. *Bulletin TGU.* 2015; 20 (1): 137–9. (in Russian)

21. Malyshev M.E., Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K. Indicators of saliva secretory immunity in patients with various diseases of

salivary glands. Kursk scientific and practical bulletin «Man and his health». 2015; 1: 40–7. (in Russian)

22. Savlevich E.L., Simbirtsev A.S., Chistyakova G.N., Terekhina K.G., Batskalevich N.A. The state of systemic and local immunity in acute nasopharyngitis with ARVI. Therapy. 2021; 4: 57–63. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63> (in Russian)

Сведения об авторах

Сульимова Туяна Баторовна – ассистент каф. стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация
E-mail: tuyans@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1593-0019>

Козлова Марина Владленовна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация
E-mail: profkoz@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3066-206X>

Гапонов Андрей Михайлович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярных механизмов критических состояний ФГБУН «НИИ ОР им. В.А. Неговского» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация
E-mail: zorba@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3429-1294>

Савлевич Елена Леонидовна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры оториноларингологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация
E-mail: savllena@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>

Козлов Иван Генрихович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ДПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: immunopharmacology@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9694-5687>

23. Kolesnikova N.V., Samoylenko E.S. The role of cytokines in the pathogenesis of infective endocarditis. Immunologiya. 2020; 41 (3): 262–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-262-268> (in Russian)

24. Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. Saint Petersburg: Foliant; 2018: 512 p. (in Russian)

Authors' information

Tuyana B. Sultimova – Assistant of the Dentistry Chair, CSMA, Department of Russian President Affairs, Moscow, Russian Federation
E-mail: tuyans@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1593-0019>

Marina V. Kozlova – MD, PhD, Prof., Head of the Dentistry Chair, CSMA, Department of Russian President Affairs, Moscow, Russian Federation
E-mail: profkoz@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3066-206X>

Andrey M. Gaponov – PhD, Leader Researcher of the Lab. of Molecular Mechanisms of Critical States, V.A. Negovsky RIGR, MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: zorba@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3429-1294>

Elena L. Savlevich – PhD, Docent, Associate Prof. of the Otorhinolaryngology Chair, CSMA, Department of Russian President Affairs, Moscow, Russian Federation
E-mail: savllena@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4031-308X>

Ivan G. Kozlov – MD, PhD, Prof., Prof. at the Chair of Organization and Management in the Field of Medicines Circulation, I.M. Sechenov First MSMU of the MOH of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
E-mail: immunopharmacology@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9694-5687>