

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-11>

Кортизол ротовой жидкости как неинвазивный маркер хронического пародонтита у беременных

В. Проходная¹, доктор медицинских наук, доцент,
Е.Ф. Комарова², доктор биологических наук, профессор,
Е.Ю. Комарова¹

¹Ростовский государственный медицинский университет,
Ростов-на-Дону

²Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

E-mail: alald@inbox.ru

Изучение содержания кортизола ротовой жидкости в динамике хронического пародонтита при беременности показало его регуляторное влияние на клеточный иммунитет (соотношение субпопуляций лимфоцитов крови). Это предполагает возможность использовать данный показатель как удобный неинвазивный маркер тяжести течения воспалительных процессов в стоматологической практике.

Ключевые слова: иммунология, стоматология, акушерство и гинекология, кортизол, лимфоциты, хронический генерализованный пародонтит, беременность.

Для цитирования: Проходная В., Комарова Е.Ф., Комарова Е.Ю. Кортизол ротовой жидкости как неинвазивный маркер хронического пародонтита у беременных // Врач. – 2019; 30 (1): 55–58. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-11>

Стереоидный гормон кортизол, регулируя в организме множество физиологических и биохимических процессов, во время беременности обладает рядом дополнительных эффектов. Физиологически протекающая беременность сопряжена с адекватным повышением уровня кортизола, который обеспечивает возросшие потребности женского организма, активируя глюконеолиз и липолиз [1], усиливает обмен белков [2], регулирует плацентарный транспорт глюкозы [3], стимулирует продукцию хорионического гонадотропина, рост и инвазию [4].

Важная функция кортизола – супрессия клеточного и гуморального иммунитета. Так, стероид уменьшает количество Т-лимфоцитов и антител в очаге воспаления, тем самым подавляя тканевые реакции на воспалительный процесс [2]. Однако в некоторых исследованиях показана выраженная положительная корреляция уровня кортизола слюны с содержанием Т-лимфоцитов и отрицательная – с В-клетками сыворотки крови [5]. М.А. Колесник установлено, что повышенный уровень

кортизола влияет на миграцию лейкоцитов от органов лейкопоза к периферии и увеличивает их содержание в системном кровотоке [6].

Кортизол способен проникать в слюнную проток; его содержание не зависит от объема и скорости выделения слюны [7]. По данным А. Абрао и соавт. [8], уровень кортизола сыворотки крови и слюны у беременных имеет детерминированную связь [8].

В связи со сказанным целью данного исследования было определение уровня кортизола ротовой жидкости при беременности с оценкой его изменения при сопоставлении с субпопуляциями лимфоцитов крови при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 200 беременных в возрасте от 18 до 35 лет, наблюдавшихся в стоматологических кабинетах женских консультаций и стоматологических поликлиник Ростова-на-Дону в 2014–2017 гг. Были выделены 2 группы: основная (n=163) – беременные с ХГП легкой и средней степени тяжести и контрольная (n=37) – беременные женщины с физиологически протекающей беременностью при отсутствии стоматологической патологии. Нормативные значения исследованных показателей получены у практически здоровых женщин того же возраста в первой половине менструального цикла (здоровые доноры; n=35).

В супернатантах смешанной слюны пациенток определяли концентрацию кортизола с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием тестовых наборов DRG Salivary Cortisol ELISA KIT SLV-2930.

Образцы ротовой жидкости (20 мл) у пациентов брали в утренние часы натощак без стимуляции или не

ранее чем через 1,5–2 ч после приема пищи в стерильную стеклянную пробирку. Пробирку центрифугировали при 8000 об/мин в течение 15 мин; полученный супернатант переливали в пластиковые пробирки и хранили при температуре -30°C.

Состояние клеточного иммунитета оценивали путем количественного определения циркулирующих лимфоцитов в 1 мкл крови. Иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом лазерной проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC500, Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc (версия 9.3.5.0). Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проведен с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемых группах мы оценивали содержание кортизола ротовой жидкости (табл. 1). По данным исследования смешанной слюны здоровых женщин были определены референтные значения показателя, составившие 1,58–4,63 нмоль/л (25–75% процентиля) с медианой 3,14 нмоль/л. Минимальное содержание кортизола в ротовой жидкости составляло 0,33 нмоль/л, максимальное – 8,1 нмоль/л. При сравнении концентрации кортизола в 2 образцах ротовой жидкости была оценена воспроизводимость результатов (статистически значимые различия между 2 тестами не выявлены; p=0,15).

В контрольной группе выявлено повышение уровня кортизола в динамике (см. табл. 1). В I триместре беременности этот показатель был выше нормы на 63,6% (p<0,05), во II – на 45,3% (p<0,05) и в III – более чем в 3 раза (p<0,05).

У беременных пациенток основной группы в течение всех триместров содержание кортизола ротовой жидкости было статистически значимо выше показателя в контрольной группе и выше, чем у здоровых доноров (см. табл. 1). В основной группе уровень кортизола ротовой жидкости по сравнению с контрольной группой в I, II и III триместрах был повышен соответственно в 1,5 (p<0,05), 2,9 (p<0,05) и 3 раза (p<0,05). По сравнению со здоровыми (доноры) концентрация кортизола была в I триместре беременности выше в 2,3 раза, во II –

Таблица 1
Уровень кортизола ротовой жидкости у обследованных; нмоль/л

Группа	Кортизол (M±m)	s	Процентили		
			25	Медиана	75
Здоровые доноры (норма)	3,3±0,3	2,25	1,58	3,14	4,63
<i>8–12 нед (I триместр)</i>					
Основная	7,8±0,4	2,58	8,03	10,97	7,02
Контрольная	5,5±0,3	1,87	4,03	5,83	6,99
<i>13–27 нед (II триместр)</i>					
Основная	10,2±0,7*	4,03	10,56	14,78	6,89
Контрольная	4,8±0,3	1,83	3,68	5,07	6,12
<i>28–40 нед (III триместр)</i>					
Основная	21,2±1,4*.**	8,29	15,62	21,97	26,15
Контрольная	11,1±0,9*.**	5,34	6,97	11,86	15,09

Примечание. M – средняя выборочная; m – ошибка средней выборочной; s – стандартное отклонение; * – достоверные различия по сравнению с I триместром; ** – со II триместром; при сравнении показателей в основной, контрольной группах, а также с нормой по семестрам (I–III) во всех случаях p<0,05.

в 3,0 раза и в III – в 6,3 раза ($p < 0,05$). Таким образом, на фоне хронического генерализованного воспаления пародонта у беременных содержание кортизола ротовой жидкости значительно повышено.

Выраженность ХГП была сопряжена с изменениями уровня кортизола: при средней степени тяжести ХГП показатель был выше, чем при легкой степени в среднем в 1,9 раза ($p < 0,05$) во всех триместрах беременности (табл. 2).

Нами также проведено исследование общего числа и соотношения субпопуляций лимфоцитов крови исследуемых групп в последнем триместре беременности, поскольку выраженное повышение уровня кортизола установлено именно в этот период (табл. 3).

При физиологически протекающей беременности обнаружено незначительное снижение по сравнению с нормой общего числа и процентного соотношения лимфоцитов. Выявлено снижение субпопуляции $CD3^+$ практически на 10% ($p < 0,05$) и иммунорегуляторного индекса ($CD4/CD8$) более чем на 17% за счет падения содержания $CD4^+$ ($p < 0,05$) и увеличения уровня $CD8^+$ ($p < 0,05$). В этой группе пациенток достоверно понижена активность $CD16^+$ (на 19,5%; $p < 0,05$) и $CD95^+$ (на 26,3%; $p < 0,05$).

Имунофенотип лимфоцитов основной группы характеризовался более значительным, чем у здоровых доноров, снижением $CD3^+$ (на 18,4%; $p < 0,05$) и $CD4^+$ (на 14,0%; $p < 0,05$) на фоне значимого увеличения субпопуляций $CD8^+$ и $CD16^+$, в связи с чем иммунорегуляторный индекс у беременных женщин на фоне воспалительных заболеваний пародонта понижался на 30,7% ($p < 0,05$) (см. табл. 3). Активность $CD95^+$ возрастала на 51,2% ($p < 0,05$). При ХГП средней степени тяжести в отличие от здоровых доноров достоверно понижалось общее число лимфоцитов, а также $CD3^+$ и $CD4^+$ соответственно на 22,5; 16,4 и 16,0% ($p < 0,05$) и повышалось – $CD8^+$, $CD16^+$ и $CD95^+$ соответственно на 37,6; 18,9 и 67,8% ($p < 0,05$).

Оценка корреляции между кортизолом ротовой жидкости и содержанием субпопуляций лимфоцитов продемонстрировала достоверную связь вне зависимости от степени тяжести ХГП в основной группе пациенток практически по всем параметрам. При средней степени тяжести ХГП коэффициенты корреляции между кортизолом крови и лимфоцитами $CD3^+$ ($R=0,62$; $p < 0,001$), $CD4^+$ ($R=0,51$; $p < 0,001$), $CD8^+$ ($R=0,51$; $p < 0,001$), $CD16^+$ ($R=0,51$; $p < 0,001$) и $CD95^+$ ($R=0,52$; $p < 0,001$) были выше, чем при легкой степени тяжести ХГП. При легкой степени тяжести изучаемого заболевания коэффициенты корреляции в аналогичных парах по-

казателей были следующими: между кортизолом крови и лимфоцитами $CD3^+$ $R=0,54$ ($p < 0,001$), $CD4^+$ $R=0,43$ ($p=0,002$), $CD8^+$ $R=0,46$ ($p < 0,001$), $CD16^+$ $R=0,42$ ($p=0,003$) и $CD95^+$ $R=0,47$ ($p < 0,001$). Следовательно, в случаях более выраженной тяжести ХГП связь между уровнем кортизола и всеми субпопуляциями лимфоцитов усиливалась.

Таким образом, показано повышение содержание кортизола в ротовой жидкости при беременности, наиболее выраженное в III триместре. Кроме того, максимальное увеличение концентрации стероида отмечено в смешанной слюне беременных с ХГП средней степени тяжести. Повышение уровня кортизола в слюне у беременных со стоматологическими воспалительными заболеваниями патофизиологически обосновано, так как известно, что кортизол ограничивает иммунный ответ и развитие воспаления путем ингибирования миграции и фагоцитоза лейкоцитов, снижения капиллярной проницаемости, торможения синтеза кининов и простагландинов [9].

Процентное соотношение субпопуляций лимфоцитов крови указывает на супрессивный иммунный статус беременных, однако существуют различия иммунофенотипа, ассоциированные с ХГП. У таких женщин на фоне значительного снижения числа зрелых лимфо-

Таблица 2
Уровень кортизола в ротовой жидкости у беременных основной группы в зависимости от выраженности ХГП (M±m); нмоль/л

Триместр беременности	Степень тяжести ХГП	
	легкая	средняя
I	5,4±0,5	10,2±0,5*
II	6,7±0,4	13,4±0,5*
III	14,3±0,9	25,1±0,8*

Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с легкой степенью ХГП.

Таблица 3
Количественный состав субпопуляций лимфоцитов у обследованных в III триместре беременности (M±m); %

Показатель	Здоровые доноры	Основная группа		Контрольная группа
		ХГП легкой степени	ХГП средней степени	
Лимфоциты	30,2±1,2	24,6±0,5*	23,4±0,6*. **	27,2±0,6*
$CD3^+$	70,6±2,1	61,1±0,8*	58,7±1,1*. **	64,3±1,1*
$CD4^+$	43,2±0,5	37,7±0,3*	36,3±0,2*. **	40,2±0,4*
$CD8^+$	21,4±1,3	27,3±0,4*	29,5±0,6*. **	25,6±0,7*
$CD4/CD8$	1,9±0,2	1,3±0,1*	1,2±0,05*	1,6±0,2
$CD16^+$	20,8±1,0	22,5±0,6	24,9±0,7*. **	16,7±0,5*
$CD95^+$	6,4±0,8	8,6±0,5*	10,8±0,3*. **	8,3±0,3*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами; ** – по сравнению со здоровыми беременными.

цитов и хелперов происходит выраженное повышение цитотоксической, киллерной и апоптотической активности лимфоцитов.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- сопряжение уровня кортизола ротовой жидкости и изученных субпопуляций лимфоцитов свидетельствует о регуляторном влиянии кортизола на клеточный иммунитет при стоматологической патологии беременных;
- рекомендуется использовать оценку уровня кортизола ротовой жидкости как удобный неинвазивный маркер тяжести течения воспалительных процессов в стоматологической практике.

* * *

*Конфликт интересов
по представленной статье отсутствует.*

Литература/Reference

1. Christiansen J. et al. Effects of cortisol on carbohydrate, lipid, and protein metabolism: studies of acute cortisol withdrawal in adrenocortical failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007; 92 (9): 3553–9.
2. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2006; 3 (5): 2–9 [Tatarchuk T.F. Stress i reproduktivnaya funktsiya zhenshchiny // *Mezhdunar. endokrinol. zhurn.* – 2006; 3 (5): 2–9 (in Russ.)]
3. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming // *J. Physiol.* – 2006; 572 (1): 25–30.
4. Michael A., Papageorgiou A. Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy // *Hum. Reprod. Update.* – 2008; 14 (5): 497–517.
5. Trifonova S., Zimmer J., Turner J. et al. Diurnal redistribution of human lymphocytes and their temporal associations with salivary cortisol // *Chronobiol. Int.* – 2013; 30 (5): 669–81.
6. Колесник М.А. Немедикаментозные методы коррекции секреторного иммунитета // *Вестник восстановительной медицины.* – 2008; 6 (28): 82–5 [Kolesnik M.A. Nemedikamentoznyye metody korrektsii sekretornogo immuniteta // *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* – 2008; 6 (28): 82–5 (in Russ.)].
7. Wirth M. et al. Relationship between salivary cortisol and progesterone levels in humans // *Biol. Psychol.* – 2007; 74 (1): 104–7.
8. Abrao A., Leal S., Falcao D. Salivary and serum cortisol levels, salivary alpha-amylase and unstimulated whole saliva flow rate in pregnant and non-pregnant // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2014; 36 (2): 72–8.
9. Гончаров Н.П., Колесникова Д.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое проявление / М.: Изд-во «Адамант», 2002; 180 с. [Goncharov N.P., Kolesnikova D.S. Kortikosteroidy: metabolism, mekhanizm deystviya i klinicheskoye proyavleniye / М.: Izd-vo «Adamant'», 2002; 180 p. (in Russ.)]

ORAL FLUID CORTISOL AS A NONINVASIVE MARKER OF CHRONIC PERIODONTITIS IN PREGNANT WOMEN

Associate Professor **V. Prokhodnaya**¹, MD; Professor **E.F. Komarova**², Biol.D.; **E.Yu. Komarova**¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The study of oral fluid cortisol levels in the course of chronic periodontitis during pregnancy has shown its regulatory effect on cellular immunity (a lymphocyte subpopulation ratio). This suggests that this indicator can be used as a convenient noninvasive marker for the severity of inflammatory processes in dental practice.

Key words: immunology, dentistry, obstetrics and gynecology, cortisol, lymphocytes, chronic generalized periodontitis, pregnancy.

For citation: Prokhodnaya V., Komarova E.F., Komarova E.Yu. Oral fluid cortisol as a noninvasive marker of chronic periodontitis in pregnant women // *Vrach.* – 2019; 30 (1): 55–58. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-01-11>