

<http://dx.doi.org/10.26739/2091-5845-2019-4-13>

УДК:616.314.21/22-007.5:[616.316-008.8+616-003.215]-577.112

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И СЛЮНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГНАТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ АНОМАЛИЙ ОККЛЮЗИИ



**Дусмухамедов Д.М., Хаджиметов А.А.,  
Дусмухамедов М.З.,  
Юлдашев А.А., Хакимова З.К.**

*Ташкентский государственный стоматологический институт*

В последние 10 лет были достигнуты значительные успехи в диагностике, предоперационном планировании и лечении пациентов с зубочелюстными аномалиями (ЗЧА) (Оганесян С.С., 2008; 2008; Higuera S. et al., 2007; Reyneke J., 2009), в частности гнатических форм аномалий окклюзии (ГФАО). Несмотря на значительный прогресс в развитии челюстно-лицевой хирургии вопросы диагностики, планирования и лечения больных с ГФАО не теряют своей актуальности (Караян А.С., 2007; Рогинский В.В. и др., 2008; Turvey T.A., 2004; Posnick J.C., 2008). Анализ данных клинических исследований отечественных и зарубежных авторов свидетельствует, что изыскание наилучшего алгоритма лечения данной категории пациентов продолжается уже более 40 лет и не теряет своей актуальности и по сей день (Дробышев А.Ю., 2007; Гунько В.И., 2009; Набиев Ф.Х., 2009; Сенюк А.Н., 2010; Сёмкин В.А., 2011; Posnick J.C., 2008; Costa F., Politi M., 2008). Этим пациентам проводятся ортогнатические и реконструктивные операции, ортодонтическое лечение, косметические вмешательства.

Установлено, что чаще всего у пациентов с мезиальной окклюзией в анамнезе встречаются: аллергические реакции (21,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (17%), травмы (15%) и заболевания ЛОР-органов (22,8%) (9,10). Наличие у пациентов с

ГФАО зубных рядов сложного комплекса патологических симптомов, нарастающих с возрастом, требует усовершенствования организационных форм наблюдения и лечения в различные возрастные периоды.

В клинике большое значение имеет динамика цитокинового статуса. Прежде всего, это касается диагностической значимости уровня цитокинов, связанного с динамикой заболевания и проводимым лечением. Диагностическая значимость оценки цитокинов очень тесно связана с их ролью в патогенезе заболеваний. Пальма первенства здесь принадлежит цитокинам, которые продуцируются Th1- и Th2-субпопуляциями лимфоцитов-хелперов, отвечающих за формирование клонов иммунокомпетентных клеток, различающихся по своей эффекторной функции: Th1 – за активность макрофагов, Т-киллеров, NK-клеток, Th2 – за антителообразующие клетки (Гильмиярова Ф.Н. и др., 2006; Мягкова Н.В., 2011). Надо принимать во внимание некую условность такого разделения, связанную с плеiotропностью эффектов большинства цитокинов.

### Цель исследования

Изучение состояния цитокиновой системы крови и слюны у пациентов с ГФАО.

### Материал и методы

Пациенты после постановки диагноза в зависимости от вида аномалии окклюзии были разделены на 2 группы: 1-ю группу составляли пациенты со II классом (Энгль Э., 1898) – дистальная окклюзия (верхняя макропрогнатия, нижняя микроретрогнатия); во 2-ю группу включены больные с III классом – мезиальная окклюзия (нижняя макропрогнатия, верхняя микроретрогнатия). Контролем служили результаты обследования 8 практически здоровых лиц без аномалий окклюзии в возрасте 16-30 лет.

Цитокиновый статус у пациентов с ГФАО изучен в нестимулированной ротовой жидкости (НРЖ) и крови. Забор НРЖ у каждого обследуемого проводили в клинике натошак с 8 до 9 часов утра. Пациентов просили не проводить процедуры, стимулирующие слюноотделение, предварительно всем больным проводилась профессиональная чистка зубов. При исследовании элементного состава забор НРЖ в количестве 0,9 мл производился непосредственно из полости рта. Затем смешанная слюна центрифугировалась 15 минут при 8000 об/мин. Надосадочную часть НРЖ переливали в пластиковые пробирки и хранили при температуре -30°C. Определение в крови и ротовой жидкости про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО-α) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Но-

восибирск, Россия). Математическую обработку полученных результатов выполняли методом параметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0 и включала описательную статистику, оценку достоверности различий по Стьюденту и корреляционный анализ с оценкой достоверности коэффициентов корреляции. При оценке достоверности отличий использовалось значение  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов обнаружены некоторые особенности цитокинового профиля крови (табл. 1).

Как известно, к цитокинам «первого поколения» относятся ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6. Проведенные исследования свидетельствовали о повышении в крови концентраций ИЛ-1 $\alpha$  у пациентов 2-й группы с ГФАО в среднем в 2,1 раза по сравнению с показателями здоровых пациентов. Известно, что ИЛ-1 $\alpha$  – индуцибельный белок, который синтезируется в ответ на инфицирование или повреждение тканей при взаимодействии антигенов с группой «Toll-like» рецепторов, являясь в то же время многофункциональным цитокином, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков «острой фазы», фагоцитоз, гемопоэз, оказывает пирогенный эффект, индуцирует продукцию таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и др. Следовательно, увеличение содержания в крови ИЛ-1 $\alpha$  у пациентов с ГФАО с большой вероятностью свидетельствует о развитии хронического воспалительного процесса. Соответственно мониторинг этих показателей позволит использовать динамику изменения их содержания в крови пациентов с ГФАО в качестве объективного критерия риска развития воспалительных процессов в слизистой ротовой полости.

К числу провоспалительных цитокинов «первого поколения», наряду с ИЛ-1, относится и ИЛ-6, что обусловило целесообразность определения его уровня в крови пациентов с ГФАО.

Как видно из полученных данных, в крови пациентов 2-й группы уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 был в 1,1 раза больше, чем в контроле. Как известно, ИЛ-6 синтезируется разнообразными клеточными элементами моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, фибробластами, эндотелиоцитами, мезенхимальными клетками. Индукторами выработки ИЛ-6 являются фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-1 $\alpha$ , уровень которого в крови, как было отмечено выше, у пациентов 2-й группы значительно выше. Что касается значимости выявленного нами увеличения содержания ИЛ-6 в крови у пациентов с ГФАО, то следует отметить, что указанный цитокин оказывает системное действие на организм в виде активации В-лимфоцитов и гуморальных иммунных реакций, стимуляции синтеза

острофазных белков гепатоцитами, усиливает гемопоэз. Особое место среди провоспалительных цитокинов занимает фактор некроза опухоли (ФНО), обладающий способностью стимулировать продукцию других провоспалительных цитокинов, активировать В-зависимые и Т-зависимые иммунные реакции. Уровень ФНО- $\alpha$  у пациентов 2-й группы был в 2,3 раза выше, чем у здоровых лиц. Согласно данным литературы, развитие выраженного вазодилатирующего эффекта ФНО- $\alpha$  при инфекционной патологии является прогностически неблагоприятным признаком, а в ряде случаев в сочетании с возрастанием содержания ИЛ-1 $\alpha$  в крови свидетельствует о возможном развитии эндогенной интоксикации.

Известно, что ИЛ-8, который относится к категории цитокинов «второго поколения», обладает свойствами хемокина, является фактором активации нейтрофилов и моноцитов. У больных 2-й группы уровень ИЛ-8 в крови увеличивался в 1,3 раза. По данным литературы, повышение уровня ИЛ-8 в крови, как правило, ассоциируется с развитием острого или хронического воспалительного процесса. Схожая динамика наблюдалась и в отношении цитокина ИЛ-2, концентрация которого в крови обследованных с ГФАО превысила исходный уровень в 4,8 раза.

К числу противовоспалительных цитокинов относятся ИЛ-4 и ИЛ-10. Как видно из полученных результатов, показатели противовоспалительных интерлейкинов имели однотипный характер, т.е. имели тенденцию к снижению, что указывало на преобладание воспалительного характера изменений и, следовательно, интоксикации.

**Таблица 1. Содержание провоспалительных цитокинов (пкг/мл) в крови у пациентов с ГФАО, М $\pm$ м**

| Показатель    | Контрольная группа, n=8 | 1-я группа, n=17  | 2-я группа, n=38  |
|---------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| ФНО $\alpha$  | 12,67 $\pm$ 0,78        | 19,41 $\pm$ 1,13* | 26,58 $\pm$ 3,11* |
| ИЛ-1 $\alpha$ | 10,23 $\pm$ 1,34        | 16,33 $\pm$ 1,18* | 21,67 $\pm$ 2,39* |
| ИЛ-2          | 1,19 $\pm$ 0,09         | 4,13 $\pm$ 0,37*  | 6,07 $\pm$ 0,42*  |
| ИЛ-4          | 1,18 $\pm$ 0,12         | 1,04 $\pm$ 0,11   | 0,94 $\pm$ 0,01   |
| ИЛ-6          | 22,45 $\pm$ 1,87        | 30,54 $\pm$ 4,27* | 34,06 $\pm$ 3,12* |
| ИЛ-8          | 1,67 $\pm$ 0,13         | 3,01 $\pm$ 0,27*  | 3,24 $\pm$ 0,22*  |
| ИЛ-10         | 13,18 $\pm$ 1,12        | 7,58 $\pm$ 0,63*  | 5,89 $\pm$ 0,57*  |

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Следующей задачей нашего исследования явилось определение уровня цитокинов в ротовой жидкости у пациентов с ГФАО. Как видно таблицы 2, у пациентов 1-й группы уровень ИЛ-1 в ротовой жидкости был примерно в 2 раза выше, чем у здоровых лиц. Известно, что ИЛ-1α – индуцибельный белок, синтезируется в ответ на инфицирование или повреждение тканей при взаимодействии антигенов с группой «Toll-like» рецепторов, в то же время индуцирует продукцию таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и др. Концентрация ИЛ-2 у пациентов 2-й группы увеличивалась в 2,5 раза, ИЛ-6 – в 2 раза. Иная динамика имела место у ИЛ-10, концентрация которого в ротовой жидкости была меньше на 36%.

**Таблица 2. Содержание провоспалительных цитокинов (пкг/мл) в ротовой жидкости у пациентов с ГФАО, M±m**

| Показатель | Контрольная группа, n=8 | 1-я группа, n=17 | 2-я группа, n=38 |
|------------|-------------------------|------------------|------------------|
| ФНО-α      | 4,63±0,31               | 12,78±1,53*      | 18,56±2,15*      |
| ИЛ-1α      | 6,21±0,45               | 13,34±0,92*      | 16,28±1,34*      |
| ИЛ-2       | 0,29±0,01               | 0,68±0,05*       | 0,72±0,07*       |
| ИЛ-4       | 1,03±0,12               | 1,01±0,11        | 0,94±0,08        |
| ИЛ-6       | 11,08±1,04              | 21,56±2,05*      | 23,78±3,01*      |
| ИЛ-8       | 2,87±0,25               | 7,24±0,63*       | 8,01±0,72*       |
| ИЛ-10      | 5,17±0,43               | 4,01±0,52        | 3,34±0,41        |

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Возрастание уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости у пациентов, с одной стороны, является манифестирующим признаком развития воспалительного процесса инфекционно-аллергической природы, а с другой, обуславливает развитие комплекса защитно-приспособительных реакций за счет активации специфических и неспецифических механизмов резистентности.

Согласно данным литературы, повышение уровня ИЛ-8, как правило, ассоциируется с развитием острого или хронического воспалительного процесса. Как видно из полученных данных, концентрация ИЛ-8 в ротовой жидкости у пациентов с ГФАО была выше, чем у здоровых лиц в среднем в 2,8 раза. Анализ противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) выявил однотипность изменений их концентрации в ротовой жидкости у пациентов с ГФАО, которая имела тенденцию к снижению.

## Выводы

Манифестирующим признаком ГФАО у пациентов является сочетанное увеличение в крови и ротовой жидкости уровня ИЛ-1Р, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α.

Возрастание содержания ИЛ-1 в, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α в крови и ротовой жидкости свидетельствует об усилении антигенной стимуляции моноцитарно-макрофагальных, лимфоидных клеточных элементов, эндотелиоцитов, фибробластов различных органов и тканей и указывает на развитие синдрома системного воспалительного ответа и формирование адаптивных защитно-приспособительных реакций и реакций дезадаптации со стороны цитокиновой системы у пациентов с ГФАО.

## Литература

1. Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Рыскина Е.А. и др. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости. – М.: Книга, 2006. – 312 с.
2. Даминов Т.О., Якубов Р.К. Оценка состояния зубочелюстной системы у детей с патологией ЖКТ // *Стоматология*. – 2001. – №4. – С. 63-65.
3. Дусмухамедов М.З., Юлдашев А.А., Хасанов А.И. и др. Отдаленные результаты костной пластики дефекта альвеолярного отростка у пациентов с расщелиной губы и неба // *Український журнал хірургії*. – 2013. – №2.
4. Игнатов М.Ю., Цыбиков Н.Н., Доманова Е.Т. и др. Содержание некоторых цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и зубодесневой жидкости при одонтогенных абсцессах челюстно-лицевой области // *Стоматология*. – 2010. – №5. – С. 15-16.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: Фолиант, 2008. – 552 с.
6. Коваленко А.В. Оценка восприятия эстетики лица пациентами с гнатическими формами аномалий окклюзии до и после комбинированного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 25 с.
7. Маркелова Е.В., Милехина С.А., Шушанян Л.С. Роль локального цитокинового дисбаланса в патогенезе кариеса у детей // *Фундамент. исследования*. – 2011. – №5. – С.104-108.
8. Мягкова Н.В. Гнатические формы мезиальной окклюзии: совершенствование методов диагностики и лечения пациентов различного возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2017. – 38 с.8
9. Мягкова Н.В. Диагностика и тактика лечения гнатической формы мезиальной окклюзии у пациентов с незавершенным скелетным ростом // *Пробл. стоматол.* – 2011. – №4. – С. 55-60.
10. Спицына О.Б. Оценка качества ортодонтического лечения пациентов с различными формами зубочелюстных аномалий: Автореф. дис. ...

- канд. мед. наук. – Великий Новгород, 2018. – 24 с.
11. Трезубов В.В., Михайлов С.М. Система оценки качества ортопедической стоматологической помощи // *Стоматология*. – 2012. – №6. – С. 69-71.
  12. Browning D.D., Diehl W.C., Hsu M. Autocrine regulation of interleukin-8 production in human monocytes // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. 1129-1136.
  13. Dismukhamedov D.M., Amanullaev R.A., Dismukhamedov M.Z., Yuldashev A.A. Method of surgical treatment of children with unilateral congenital cleft lip and palate // *Europ. Sci. Rev.* – 2016. – №11-12.
  14. Ishihara K., Hirano T. IL-6 autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease // *Cytokine Growth. Factor. Rev.* – 2002. – Vol. 13. – P. 357-368.

**Цель:** изучение состояния цитокиновой системы крови и слюны у пациентов с гнатическими формами аномалий окклюзии (ГФАО). Материал и методы: пациенты после постановки диагноза в зависимости от вида аномалии окклюзии были разделены на 2 группы: 1-ю группу составляли пациенты со II классом (Энгл Э., 1898) – дистальная окклюзия (верхняя макропрогнатия, нижняя микроретрогнатия); во 2-ю группу включены больные с III классом – мезиальная окклюзия (нижняя макропрогнатия, верхняя микроретрогнатия). Контролем служили результаты обследования 8 практически здоровых лиц без аномалий окклюзии в возрасте 16-30 лет. Результаты: возрастание уровня ИЛ-1 в, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α в крови и ротовой жидкости свидетельствует об развитии синдрома системного воспалительного

ответа и формирование адаптивных защитно-приспособительных реакций и реакций дезадаптации со стороны цитокиновой системы у пациентов с ГФАО. Выводы: развитие выраженного вазодилатирующего эффекта ФНО-α при инфекционной патологии является прогностически неблагоприятным признаком, а в ряде случаев в сочетании с возрастанием содержания ИЛ-1α в крови свидетельствует о возможном развитии эндогенной интоксикации.

**Ключевые слова:** гнатические формы аномалий окклюзии, цитокиновая система, инфекционная патология, адаптивные защитно-приспособительные реакции.

Evaluation of the state of the blood and saliva cytokine system in patients with gnathic forms of occlusion anomalies

The cytokine status in patients with GFOA has been studied in unstimulated oral fluid (UOF) and blood. An increase in the level of ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α in the blood and oral fluid indicates the development of a systemic inflammatory response syndrome and the formation of adaptive protective and maladaptation reactions from the cytokine system in patients with GFOA.

Гнатик турдаги окклюзия аномалиялари бор беморларда қон ва сўлак таркибидаги цитокин тизими ҳолатига баҳо бериш

ГТОА бор беморларда оғиз суякдаги ва қонда цитокин тизими ҳолати ўрганилди. ИЛ-1 в, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α кўрсаткичлари қон ва сўлак таркибида ортиши тизимли яллиғланиш жавоб реакцияси ривожланишини билан бир қаторда бу беморларда цитокин тизими томонидан адаптив химоя ва дезадаптация реакцияси шаклланишини кўрсатади.