

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ГУБЫ И НЕБА

¹Кафедра детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии;

²кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 268-09-02. E-mail: kaf-detstom@yandex.ru

В работе рассматриваются возрастные особенности цитокинового профиля у детей с врожденной расщелиной губы и неба (ВРГН), регулирующие защитные реакции организма, которые позволяют получить информацию о функциональной активности клеток, стадии воспалительного процесса и его тяжести, а также показателях регуляции и функционирования иммунной системы. Представляет интерес изучение провоспалительных (ИЛ6, ИЛ1β, ИФНγ), противовоспалительных (ИЛ4) цитокинов, а также ИЛ17 у детей с врожденной расщелиной губы и неба в разных возрастных группах.

Ключевые слова: цитокины, дети с врожденной расщелиной губы и неба, цитокин-продуцирующие Т-лимфоциты, остеогенез, ремоделирование кости.

M. N. MITROPANOVA¹, T. V. GAIVORONSKAYA², I. A. ZEMLIN¹

CYTOKINES AGE FEATURES IN PERIPHERAL BLOOD AMONG CHILDREN WITH CLEFT LIP AND PALATE

¹Department of children dentistry, orthodontics and maxillo-facial surgery;

²department of maxillo-facial surgery Kuban state medical university,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; tel. 268-09-02. E-mail: kaf-detstom@yandex.ru

In this article we investigated age features of cytokines profile that regulates protective reactions of organism and helps to get information about functional state of cells stage and severity of inflammation, and also indexes of immune system regulation and functioning among children with cleft lip and palate. It's interesting to investigate 2 kinds of cytokines- proinflammatory (IL6, IL1β, IFNγ), antiinflammatory (IL4) and also IL17 in different age groups among children with cleft lip and palate.

Key words: cytokines, children with cleft lip and palate, cytokine-producing lymphocytes, osteogenesis, bone remodeling.

Изучение уровня содержания цитокинов, регулирующих индивидуальное развитие, физиологические функции и защитные реакции организма [4, 5, 7, 8], позволяет получить информацию о функциональной активности клеток, стадии воспалительного процесса и его тяжести, соотношении процессов активации цитокин-продуцирующих Т-лимфоцитов, что имеет большое диагностическое и прогностическое значение [4]. Сегодня установлены возрастные особенности цитокинового профиля крови у здоровых детей, которые свидетельствуют о выраженной связи изменений данных показателей с совершенствованием регуляции и функционирования иммунной и эндокринной систем [1], в связи с чем интерес представляет изучение сывороточных уровней содержания про- (ИЛ6, ИЛ1β, ИФНγ), противовоспалительных (ИЛ4) цитокинов, а также регуляторного цитокина ИЛ17 при врожденной расщелине губы и неба (ВРГН) у детей разных возрастных групп. Существенное значение

придают ИЛ-6, который стимулирует ранние этапы гемопоэза и остеокластогенеза. Он синтезируется в культуре как стромальных, так и остеобластных клеток в ответ на некоторые гормональные стимулы (ПТГ, кальцитриол). ИЛ-6 способствует костной резорбции и усилению остеокластогенеза. Важную роль в регуляции остеокластогенеза играют ИЛ-11, интерферон-γ и ИЛ-4 ингибиторы резорбции костной ткани.

Цель исследования – изучение роли сывороточных цитокинов, их диагностической значимости у детей с врожденной расщелиной губы и неба, что позволит разработать новые подходы в реабилитации детей с данной патологией и профилактике развития осложнений на различных этапах лечения.

Материалы и методы исследования

Определение концентрации цитокинов в периферической крови здоровых детей и детей с ВРГН

перед проведением планового хирургического лечения (ИЛ1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ17 и ИФН γ) проводили методом ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест-ЮГ» (г. Ростов-на-Дону) на анализаторе «ASCENT» (Финляндия). Результат вычисляли с использованием иммуноферментного анализатора «MULTISCAN». Обработку данных проводили в программном пакете «StatSoft Statistica 6.0». Результаты выражали как среднее арифметическое для анализируемой группы показателей \pm стандартное отклонение. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием непараметрических критериев. Для сравнения групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона.

В исследование были включены 80 детей с врожденной расщелиной губы и неба (ВРГН) в возрастном диапазоне от 0 до 12 лет, находившихся

в отделении челюстно-лицевой хирургии для проведения планового хирургического лечения по поводу хейлопластики (6–12 месяцев) – 20 детей, ранней щадящей уранопластики (1–3 года) – 25 детей, поздней щадящей уранопластики (3–6 лет) – 20 детей, ранней аутоостеопластики (6–12 лет) – 15 детей. Группу контроля составили 60 условно здоровых детей соответствующих возрастов. Дети были распределены на следующие возрастные группы: от 0 до 1 года (1-я группа) – 15 детей, от 1 года до 3 лет (2-я группа) – 15 детей, от 3 до 6 лет (3-я группа) – 15 детей и от 6 до 12 лет (4-я группа) – 15 детей. Определение концентрации цитокинов в периферической крови здоровых детей и детей с ВРГН перед проведением планового хирургического лечения (ИЛ1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ17 и ИФН γ) проводили методом ИФА с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест-ЮГ» (г. Ростов-на-Дону) на анализаторе «ASCENT» (Финляндия).

Изменение содержания цитокинов периферической крови здоровых детей с ВРГН в зависимости от возраста (M \pm m, p)

Группа	ИЛ17, пкг/мл	ИЛ4, пкг/мл	ИЛ6, пкг/мл	ИЛ1 β , пкг/мл	ИФН γ , пкг/мл
От 0 до 1 года					
ВРГН	18,27 \pm 1,26*	22,59 \pm 2,18*	17,57 \pm 1,56*	15,18 \pm 1,26*	14,1 \pm 1,52*
Контроль	7,92 \pm 0,85	2,32 \pm 0,30	4,63 \pm 0,51	2,92 \pm 0,34	8,65 \pm 0,90
От 1 года до 3 лет					
ВРГН	16,44 \pm 0,95*	16,68 \pm 1,21* [^]	5,44 \pm 0,65* [^]	3,75 \pm 0,56* [^]	13,95 \pm 0,98*
Контроль	10,5 \pm 1,02 [^]	8,86 \pm 1,04 [^]	7,11 \pm 0,80 [^]	5,70 \pm 0,75 [^]	8,31 \pm 0,90
С 3 лет до 6 лет					
ВРГН	16,52 \pm 1,13*	14,43 \pm 1,18* [^]	5,79 \pm 0,78 [^]	3,99 \pm 0,50 [^]	17,16 \pm 1,26* [^]
Контроль	7,73 \pm 0,87	5,99 \pm 0,76 [^]	5,25 \pm 0,60	3,50 \pm 0,45	7,53 \pm 1,05
С 6 лет до 12 лет					
ВРГН	14,95 \pm 1,19*	10,45 \pm 0,95* [^]	6,38 \pm 0,75 [^]	4,56 \pm 0,62 [^]	15,65 \pm 1,25*
Контроль	10,39 \pm 0,98 [^]	4,74 \pm 0,67 [^]	6,16 \pm 0,80 [^]	4,36 \pm 0,56 [^]	8,71 \pm 1,11

Примечание: * – достоверность отличий от контроля; [^] – достоверность отличий от исходного уровня у детей младшей группы.

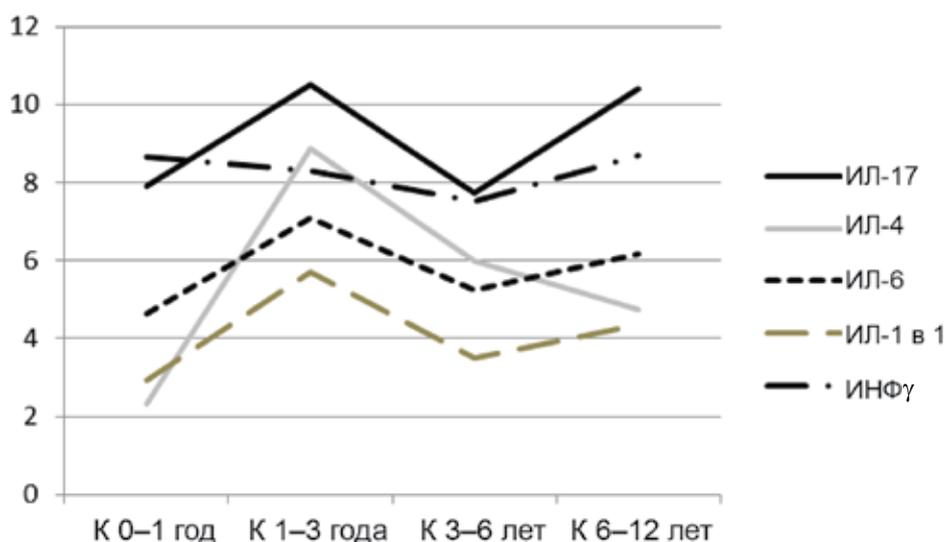


Рис. 1. Возрастная динамика цитокинов периферической крови у здоровых детей

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование содержания цитокинов у здоровых детей различного возраста продемонстрировало в целом сходную динамику в постнатальный период (таблица, рис. 1).

В частности, относительно условно здоровых детей самого раннего возраста (0–1 год) у детей в возрасте от 1 года до 3 лет наблюдалось достоверное увеличение содержания большинства определяемых цитокинов (ИЛ17, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ1 β), тогда как сывороточное содержание ИФН γ находилось на уровне такового у детей 1-й клинической группы. К 3–6 годам у здоровых детей всех возрастных групп было отмечено снижение содержания в периферической крови всех определяемых цитокинов. При этом содержание ИЛ17 снижалось до исходного уровня, ИЛ4, ИЛ6 и ИЛ1 β – превышало исходный уровень, но было ниже такового у детей от 1 года до 3 лет, а содержание ИФН γ по-прежнему находилось в диапазоне исходного уровня детей самой младшей возрастной группы. В дальнейшем у детей старшей возрастной группы (от 6 до 12 лет) было установлено преимущественное увеличение содержания провоспалительных цитокинов, за исключением противовоспалительного цитокина ИЛ4, уровень содержания которого был существенно ниже такового у детей в возрастном диапазоне от 1 до 6 лет, но все же превышал исходный уровень у детей самой младшей возрастной группы в среднем в 2 раза. Исследование возрастной динамики содержания про- и противовоспалительных цитокинов у детей с врожденным несращением губы и неба (ВРГН) показало иной характер изменений, заключающийся прежде всего в резком увеличении их содержания у детей самой младшей возрастной группы (от 0 до 1 года) с последующим снижением их сывороточной концентрации к воз-

растному диапазону от 1 года до 3 лет, наиболее выраженным в отношении провоспалительных ИЛ1 β и ИЛ6 (таблица, рис. 2). При этом содержание ИФН γ соответствовало таковому в самой младшей возрастной группе.

Наряду с этим у детей с ВРГН в возрасте от 3 до 6 лет обращал на себя внимание противоположный характер изменений ИФН γ , ИЛ17 и ИЛ4. Так, если содержание ИЛ17 находилось на одном уровне с таковым в предыдущей возрастной группе, то концентрация ИФН γ достоверно возрастала на фоне снижения противовоспалительного ИЛ4, продолжающегося снижаться и в дальнейшем у детей в возрасте от 6 до 12 лет (таблица, рис. 2). Различный характер возрастных изменений определяемых сывороточных цитокинов у здоровых детей и детей с ВРГН свидетельствует о патогенетической значимости системного цитокинового профиля в развитии данной врожденной патологии челюстно-лицевой области и обуславливает целесообразность сравнительной оценки цитокинов при ВРГН относительно возрастной нормы у детей. При осуществлении таковой установлено, что для детей самого раннего возраста (0–1 год) с ВРГН характерно значительное увеличение содержания определяемых цитокинов, причем максимальное возрастание (в 10 раз) отмечено в отношении ИЛ4, а минимальное (в 1,2 раза) – ИФН γ (таблица, рис. 3). Между тем при ВРГН у детей в возрасте от 1 года до 3 лет имело место достоверно более низкое, чем у здоровых детей, содержание провоспалительных цитокинов ИЛ1 β и ИЛ6, тогда как сывороточная концентрация ИФН γ , ИЛ17 и ИЛ4 достоверно превышала возрастную норму в 1,3–2 раза (таблица, рис. 4).

Между тем у детей 3–6 лет имеет место вхождение концентрации ИЛ1 β и ИЛ6 в диапазон

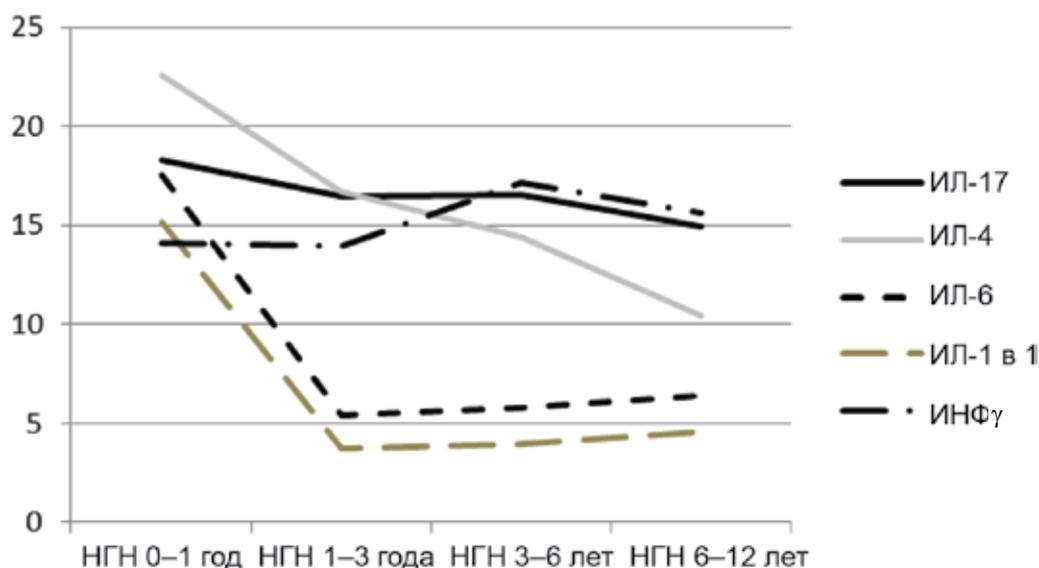


Рис. 2. Возрастная динамика цитокинов периферической крови у детей с врожденной расщелиной губы и неба

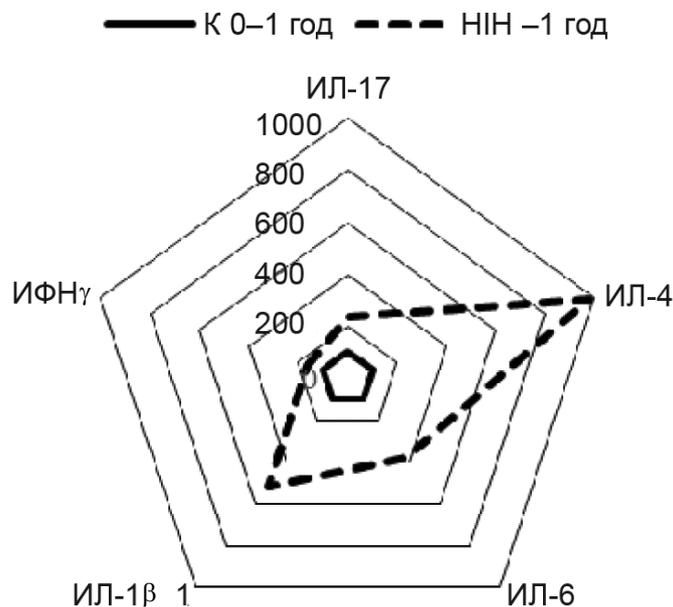


Рис. 3. Содержание цитокинов крови у детей раннего возраста (0–1 год) с врожденной расщелиной губы и неба

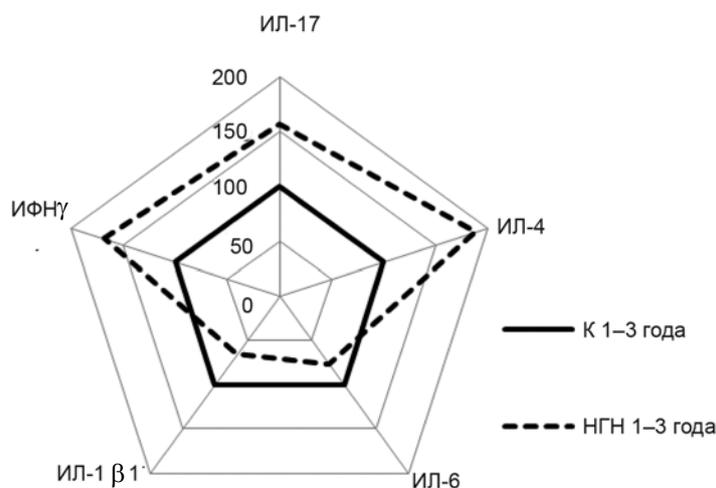


Рис. 4. Содержание цитокинов крови у детей раннего возраста (1-3 года) с врожденной расщелиной губы и неба

возрастной нормы, а уровень содержания ИЛ17, ИЛ4 и ИФН γ еще больше увеличивается – в среднем в 2–2,3 раза относительно возрастной нормы (таблица, рис. 4).

Сходный характер изменений наблюдался у детей более старшего возраста (6–12 лет), за исключением того, что содержание ИЛ17 и ИЛ4 было наиболее низким среди обследуемых детей разных возрастных групп, а ИЛ6 и ИЛ1 β – наиболее высоким в диапазоне возрастной нормы (таблица, рис. 6).

Известно, что процесс ремоделирования костной ткани происходит в несколько фаз (активации, резорбции, реверсии, остеогенеза), в каждую из которых ведущую роль выполняют те или иные клетки. При этом остеокласты и остеобласты вовлечены в процесс ремоделирования кости, а остециты и покровные клетки участвуют в обменных процессах, обеспечивая питание

кости и сохранение кальциевого гомеостаза. Функции указанных клеток и их пролиферация во многом подчинены регуляторному влиянию цитокинов, что обуславливает интерес к диагностике последних как критериев ремоделирования. Исследованиями показано, что уже на ранних этапах врожденной патологии (у детей от 0 до 1 года) отмечается резкое увеличение уровня содержания в периферической крови как про-, так и противовоспалительных цитокинов, что имеет прогностически неблагоприятный характер, поскольку известный цитокиновый дефицит у новорожденных (относительно взрослых) в норме является физиологическим и служит для сдерживания гиперэргических иммунных реакций на «антигенный шторм» в ранний постнатальный период и становлению иммунной системы ребенка в целом [3]. Из анализа литературных данных

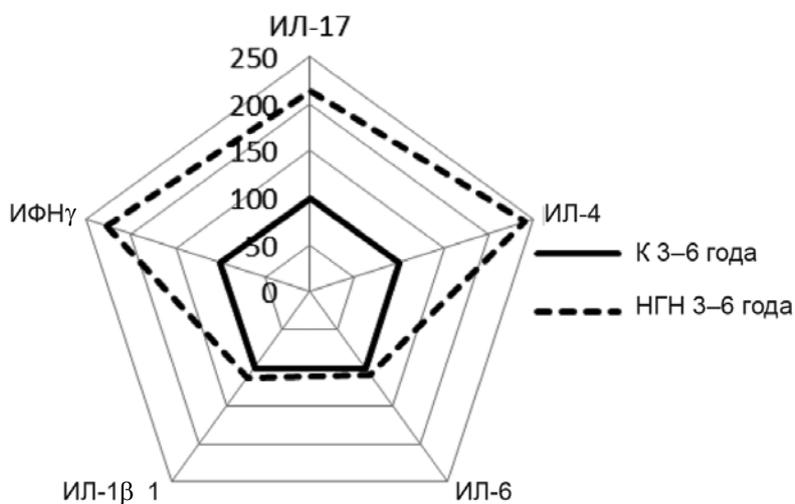


Рис. 5. Содержание цитокинов крови у детей раннего возраста (3-6 лет) с врожденной расщелиной губы и неба

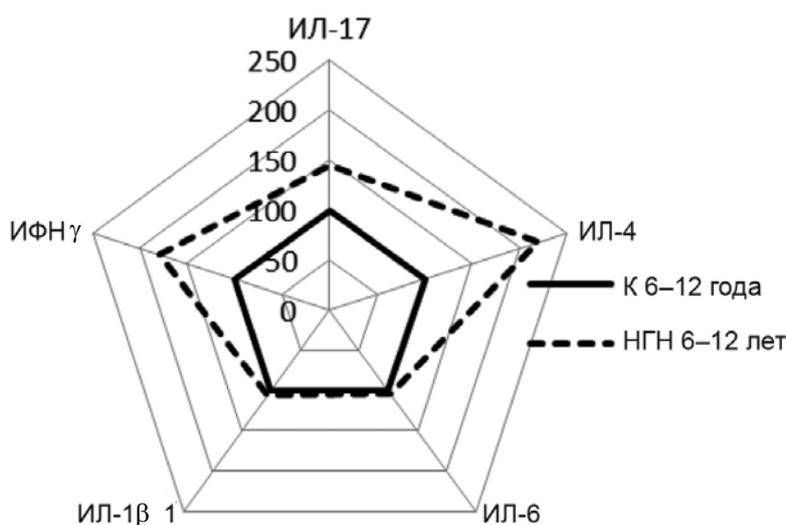


Рис. 6. Содержание цитокинов крови у детей школьного возраста (6-12 лет) с врожденной расщелиной губы и неба

следует, что ИЛ6 выполняет роль факторов роста предшественников остеокластов и оказывает опосредованный эффект на резорбцию костной ткани, в то время как ИЛ1β стимулирует этапы созревания остеокластов [8, 9]. Однако в возрасте от 1 года до 3 лет имеет место сниженная продукция ИЛ1β и ИЛ6, а с 3 до 12 лет их сывороточная концентрация возрастает лишь до уровня контроля, тогда как в отношении ИЛ17, ИФНγ и ИЛ4 отмечено значительное превышение возрастной нормы во всех возрастных группах. Неадекватно низкое содержание ИЛ1β и ИЛ6 у детей с ВРГН в возрасте от 3 до 12 лет может свидетельствовать о недостаточном развитии остеокластов и низкой активности костной резорбции [6]. Исходя из полученных данных о том, что во всех возрастных группах детей с ВРГН имело место существенное возрастание содержания в периферической крови ИЛ17, являющегося стимулятором остеокластогенеза и резорбции кости [7], а рецепторы к

ИЛ17 имеются на эпителиоцитах, фибробластах и эндотелиоцитах [5], участвующих в репаративных процессах, можно предположить, что его увеличение является компенсаторным и более значимым, чем остеокластогенные влияния ИЛ1β и ИЛ6. При этом не исключена роль ИЛ17 в снижении продукции ИЛ1β и ИЛ6, поскольку известно, что данный цитокин способен ингибировать экспрессию генов ИЛ1 и ИЛ6, обладающих остеокластогенной и деструктивной активностями [4]. Следует учесть также, что ИЛ1 играет центральную роль среди многих факторов, стимулирующих чрезмерную остеокластную активность, в связи с чем его более низкий уровень, чем ИЛ17, может быть свидетельством существенных нарушений ремоделирования костной ткани при ВРГН у детей различных возрастных групп. Наряду с этим, установленный нами характерный для ВРГН высокий уровень продукции противовоспалительного ИЛ4, отмечаемого в различных возрастных

группах обследуемых детей, также следует считать прогностически неблагоприятным фактором, поскольку известно, что ИЛ-4 подавляет образование остеокластов и является потенциальным ингибитором костной резорбции [2].

Таким образом, исследованиями установлена патогенетическая роль и диагностическая значимость ИЛ17, ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ4 у детей с врожденной расщелиной губы и неба, выраженность которых во многом обусловлена возрастом пациентов, что обуславливает целесообразность определения концентрации указанных сывороточных цитокинов как критериев степени нарушения процесса ремоделирования костной ткани, а также эффективности хирургического лечения у детей различного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колесникова Н. В., Кондратьева Е. И. и др. Возрастные и половые особенности некоторых цитокинов крови здоровых детей // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 6 (129). – С. 68–72.
2. Нестерова И. В., Клещенко Е. И., Чудилова Г. А., Смерчинская Т. В., Сапун О. И., Ломтатидзе Л. В., Сторожук С. В., Роменская В. А. Особенности цитокинового профиля здоровых новорожденных // Мат. XVI Межд. конгресса по реабили-

тации в медицине и иммунореабилитации // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12. № 1. – С. 133.

3. Симбирцев А. С. Цитокины – классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. № 2. – С. 16–22.

4. Silva W., Covas D., Panapucci R. et al. The profile gene expression in human marrow mesenchymal stem cells // Stem. cells. – 2003. – P. 146–152.

5. Mosley T., Haundenschild D., Rose L., Reddi A. al., Interleukin-17 family and IL-17 receptors // Cytokines. – 2003. – P. 54–61.

6. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B et. al. Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and IL-1 // Am. j. pathol. – 2005. – Vol. 167. – P. 141–149.

7. Manolagos S. C., Jilka R. L. Bone marrow, cytokines and bone remodeling // New. engl. j. med. – 1995. – Vol. 332. – P. 305–311.

8. Reddy S. V. et al. Interleukin – antisense deoxy-oligonucleotides inhibit bone resorption by giant cells from human giant cell tumors of bone // J. bone miner. res. – 1994. – № 9. – P. 753–757.

9. Roux S., Orsel P. Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation: an update // Arthritis res. – 2000. – № 2 (6). – P. 451–456.

Поступила 10.12.2014

Е. Е. ОЛЕСОВ, Е. Г. ЛУКЬЯНОВА, А. Н. ШМАКОВ, Е. Ю. ЧУЯНОВА, Е. П. ЮФФА

УРОВЕНЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЯХ ЗАКРЫТЫХ АДМИНИСТРАТИВНО-ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ (ЗАТО)

*ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»,
Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91. E-mail: info@medprofedu.ru*

На примере двух возрастных групп (20–34 и 35–44 лет) проведен ситуационный анализ стоматологической заболеваемости у работников градообразующих предприятий с опасными условиями труда в Сибирском регионе. Даны детальные характеристики состояния зубов, пародонта и других тканей и органов зубочелюстной системы. Сделаны выводы о высокой потребности в стоматологической профилактике и лечении среди молодых работников с ОУТ, важности предшествующей профилактической работы в детских и образовательных учреждениях ЗАТО.

Ключевые слова: стоматология, заболеваемость, работники, опасные условия труда.

Е. Е. OLESOV, E. G. LUKYANOVA, A. N. SHMAKOV, E. Y. CHUJANOVA, E. P. UFFA

LEVEL OF DENTAL DISEASE IN INDUSTRIAL ENTERPRISES CLOSED CITY (IECC)

*FGBOU DPO «Institute for advanced studies of FMBA of Russia»,
Russia, 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 91. E-mail: info@medprofedu.ru*

On the example of two age groups (20–34 and 35–44 years) conducted a situational analysis of dental disease in workers core enterprises with dangerous working conditions in the Siberian region. Given detailed characteristics of the state of the teeth, periodontal and other tissues and organs dentition. Conclusions about the high demand for dental