

А.В. Малышева, В.Д. Молоков, А.В. Виноградова

**ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ В КРОВИ У ДЕТЕЙ  
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННЫХ КИСТ В УСЛОВИЯХ  
АКТИВАЦИИ СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА**

*Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)*

*Хирургическое лечение одонтогенных кист у детей сопровождается значительным дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов в крови, а активация естественных стресс-лимитирующих систем организма предупреждает патологические реакции иммунной системы и снижает тем самым риск возникновения послеоперационных осложнений.*

**Ключевые слова:** дети, одонтогенные кисты, хирургическое лечение

**CHANGES OF CONCENTRATION OF INTERLEUKINS IN BLOOD OF CHILDREN  
IN SURGICAL TREATMENT ODONTOGENOUS CYSTS UNDER THE CONDITION  
OF ACTIVATION OF STRESS-LIMIT SYSTEMS OF ORGANISM**

A.V. Malisheva, V.D. Molokov, A.V. Vinogradova

*Irkutsk State Medical University, Irkutsk*

*Surgical treatment of odontogenous cysts in children is accompanied by great disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in blood, and activation of natural stress-limit systems of organism prevents pathological reactions of immune system and reduce risk of portoperative complications beginnings.*

**Key words:** children, odontogenous cysts, surgical treatment

Одной из актуальных проблем стоматологии детского возраста являются одонтогенные кисты, т.к. хирургическое их лечение, несмотря на совершенствование методов цистотомии и цистэктомии, сопровождается по-прежнему достаточно большим количеством осложнений в послеоперационном периоде [2]. При этом одним из важнейших патогенетических механизмов является возникновение операционного стресса и стресс-индуцированных вторичных иммунодефицитов [10, 11].

В ответ на оперативное вмешательство, в том числе и в челюстно-лицевой области, особенно у детей [4], развивается стандартная ответная воспалительная реакция, исход которой в значительной степени зависит от состояния адаптационных возможностей иммунной системы организма. Иммунологические сдвиги, являясь реакцией организма на стресс, операционную травму, анестезию и последующую антигенную нагрузку, четко отражают тяжесть операционной агрессии, сохраняются длительное время и могут способствовать развитию острых и хронических инфекционно-воспалительных процессов [4, 5, 9, 15].

Воспалительные и иммунные реакции — результат взаимодействия большого количества различных систем организма, связующим звеном между которыми являются растворимые пептидные медиаторы — цитокины (интерлейкины, колониестимулирующие и ростовые факторы, интерфероны и др.). Важно подчеркнуть, что обладая про- и противовоспалительным действием, интерлейкины осуществляют регуляцию не только внут-

ри иммунной системы, но и обеспечивают многокомпонентные связи с нервной и эндокринной системами организма человека [12, 14].

При хирургическом лечении одонтогенных кист основными клетками, участвующими в образовании и физиологическом ремоделировании кости в области дефекта являются клетки макрофагального происхождения — остеобласты и остеокласты [19]. Как и другие циркулирующие и фиксированные тканевые макрофаги, остеобласты, остеоциты, остеокласты и фибробласты подчиняются тем же законам регуляции, как и другие клетки системы иммунитета [7], особенно в условиях дезадаптирующего действия хирургической агрессии и стресса [4, 10].

Соответственно, основной целью работы явилось выяснение характера изменений концентрации интерлейкинов в сыворотке крови у детей на этапах хирургического лечения одонтогенных кист, а также в условиях ограничения альтерирующего действия хирургического стресса путем введения метаболитов естественных стресс-лимитирующих систем организма — глицина и антиоксиданта — диквертина.

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 43 ребенка в возрасте от 4 до 13 лет, из них 11 составили контрольную группу и не имели в анамнезе заболеваний зубочелюстной системы. 32 ребенка с одонтогенными кистами были подвергнуты хирургическому лечению с ис-

пользованием слизисто-надкостнично-костного лоскута [1, 2]. 15 детей из них составили группу сравнения, а 17 — основную группу. Дети этой группы 3 дня до и в течение 3-х дней после операции принимали естественный антиоксидант — диквертин (в дозе от 20 до 30 мг в сутки, в зависимости от возраста) и глицин (в дозе от 200 до 300 мг).

У детей основной и группы сравнения производили забор крови до операции, сразу после операции и через 7 дней после оперативного вмешательства. В контрольной группе забор крови проводили однократно.

Концентрацию интерлейкинов (в пкг/мл) ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНОα определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Результаты обработаны статистически.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Из результатов исследования, представленных в таблице 1, следует, что содержание интерлейкинов в сыворотке крови детей в контроле и до операции достаточно низкое и не превышает 60 — 80 пкг/мл, как для провоспалительных цитокинов — ИЛ-1β, ИЛ-2, ФНОα, так и для противовоспалительного-ИЛ-4.

Известно, что ИЛ-1β является главным медиатором развития как повреждения тканей, местной воспалительной реакции, так и острофазового ответа на уровне организма [6]. В соответствии с этим находятся и наши данные, показывающие (табл. 1) 2 — 4 кратное увеличение содержания цитокина в ответ на операционную травму и через 7 дней после оперативного вмешательства, когда в очаге повреждения появляются нити фибрина, формируется костная мозоль, состоящая из грубоволокнистой костной ткани [1].

По сведениям А.С. Симбирцева [12] одна сравнительно небольшая молекула ИЛ-1β, проду-

цируемая Т-хелперами и моноцитами, стимулирует развитие целого комплекса защитных реакций организма, направленных на ограничение распространения инфекции, элиминацию внедрившихся микроорганизмов, некротизированных клеток и восстановлению целостности поврежденных. Однако далеко не всегда высокие концентрации ИЛ-1β играют положительную роль в течении заболевания. Гиперпродукция цитокина сопровождается избыточными симптомами воспаления и может привести к разрушению костной ткани, за счет индукции костнорезорбирующей активности остеокластов [16, 18], а системный его эффект — к существенным нарушениям гемодинамики [6]. Из представленных результатов так же следует, что в условиях ограничения операционного стресса с помощью метаболитов стресс-лимитирующих систем, увеличение концентрации ИЛ-1β, в ответ на оперативное вмешательство, было в несколько раз менее выражено, чем у детей группы сравнения. Это свидетельствует о более оптимальной реакции иммунной системы в этих условиях и, что особенно важно, по-видимому, происходит снижение уровня воспалительно-индуцированных костных повреждений, т.к. ИЛ-1β, в комплексе с простагландинами, брадикинином и тромбином, являются факторами, синергично увеличивающими костную резорбцию [20].

Сходными были и изменения содержания ФНОα в сыворотке крови на этапах оперативного вмешательства, хотя подъем его концентрации, в отличии от ИЛ-1β, превышал исходный уровень в 6 — 8 раз. Считается, что высокий уровень ФНОα также является неблагоприятным прогностическим признаком, т.к. этот интерлейкин, связываясь с клетками, вызывает либо их избыточную пролиферацию, либо апоптоз, либо совместно с ИЛ-1β оказывает остеолитическое действие, усиливая резорбцию костной ткани [22, 23].

**Таблица 1**

**Изменение концентрации интерлейкинов (в пкг/мл) в сыворотке крови детей при хирургическом лечении одонтогенных кист (M ± m)**

Цитокины	Группы Контроль	Группа сравнения			Основная группа		
		До операции	После операции	7 дней после операции	До операции	После операции	7 дней после операции
ИЛ-1β	64,3 ± 8,1	81,4 ± 10,1 P <sub>1-2</sub> > 0,05	368,1 ± 30,7 P <sub>1-3</sub> < 0,001 P <sub>2-3</sub> < 0,001	206,0 ± 14,1 P <sub>1-4</sub> < 0,001 P <sub>2-4</sub> < 0,001 P <sub>3-4</sub> < 0,01	52,1 ± 4,8 P <sub>1-6</sub> > 0,05	196,4 ± 11,9 P <sub>1-6</sub> < 0,001 P <sub>5-6</sub> < 0,001	109,7 ± 8,3 P <sub>1-7</sub> < 0,05 P <sub>4-7</sub> < 0,01 P <sub>5-7</sub> < 0,01
ИЛ-2	8,3 ± 2,1	9,9 ± 2,6 P <sub>1-2</sub> > 0,05	3,1 ± 0,9 P <sub>1-3</sub> < 0,05 P <sub>2-3</sub> < 0,05	11,4 ± 2,6 P <sub>1-4</sub> > 0,05 P <sub>2-4</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,05	7,8 ± 1,9 P <sub>1-5</sub> > 0,05	26,7 ± 4,1 P <sub>1-6</sub> < 0,01 P <sub>5-6</sub> < 0,01	14,1 ± 3,7 P <sub>1-7</sub> > 0,05 P <sub>4-7</sub> > 0,05 P <sub>5-7</sub> < 0,05
ИЛ-4	11,0 ± 2,2	10,8 ± 2,4 P <sub>1-2</sub> > 0,05	28,6 ± 3,1 P <sub>1-3</sub> < 0,01 P <sub>2-3</sub> < 0,001	16,1 ± 2,4 P <sub>1-4</sub> > 0,05 P <sub>2-4</sub> > 0,05 P <sub>3-4</sub> < 0,01	11,1 ± 2,3 P <sub>1-5</sub> > 0,05	49,6 ± 3,8 P <sub>1-6</sub> < 0,001 P <sub>5-6</sub> < 0,001	39,1 ± 4,1 P <sub>1-7</sub> < 0,001 P <sub>4-7</sub> < 0,01 P <sub>5-7</sub> < 0,01
ФНОα	81,3 ± 7,6	75,4 ± 7,1 P <sub>1-2</sub> > 0,05	439,4 ± 29,1 P <sub>1-3</sub> < 0,001 P <sub>2-3</sub> < 0,001	611,0 ± 54,1 P <sub>1-4</sub> < 0,001 P <sub>2-4</sub> < 0,001 P <sub>3-4</sub> < 0,05	68,9 ± 8,1 P <sub>1-5</sub> > 0,05	265,1 ± 28,4 P <sub>1-6</sub> < 0,001 P <sub>5-6</sub> < 0,001	328,6 ± 28,1 P <sub>1-7</sub> < 0,001 P <sub>4-7</sub> < 0,01 P <sub>5-7</sub> < 0,001

С этих позиций уменьшение степени постоперационного подъема ФНО $\alpha$  в условиях активации стресс-лимитирующих систем у детей основной группы можно рассматривать как формирование в организме оптимальных систем регуляции интенсивности операционного стресса, воспалительного процесса и процесса ремоделирования костной ткани в очаге повреждения. Это становится реальным в свете данных о том, что ФНО $\alpha$  действует через рецепторы на клетках гипоталамуса, гипофиза и надпочечников, оказывая влияние на выработку кортиколиберин-рилизинг фактора и пролактина [3], а высокие дозы стероидов, по механизму обратной связи, блокируют выработку ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [21].

Из таблицы 1 также следует, что иные закономерности изменения содержания в крови под влиянием хирургического лечения одонтогенных кист характерны для ИЛ-2. Видно (табл. 1), что сразу после операции у детей в группе сравнения происходит снижение его содержания на 69 %, с восстановлением до исходного уровня к 7 дню после операции. Обращает на себя внимание также тот факт, что на фоне приема детьми глицина и диквертина уровень ИЛ-2, в ответ на оперативное вмешательство, не только не снизился, но и увеличился более чем в 3 раза.

При анализе полученных фактов следует учесть, что при выраженной стресс-реакции, которая возникает при травматической болезни, наблюдается постстрессорное снижение ИЛ-2 [8], что и обуславливает развитие различных осложнений. Следовательно, сразу после оперативного лечения одонтогенных кист, состояние иммунной системы у детей характеризуется гиперпродукцией ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  и снижением выработки ИЛ-2, что и создает условия развития самых разнообразных осложнений в послеоперационном периоде.

Другая ситуация в состоянии иммунной системы выявляется у детей основной группы. Здесь значительное увеличение уровня ИЛ-2 свидетельствует об увеличении протективных возможностей организма [13]. По-видимому, это зависит от активации клеток естественных киллеров, которые несут на своей поверхности рецепторы для ИЛ-2, усиления их цитолитических эффектов [17] и превращения их в так называемые «лимфокин-активированные киллеры» [13]. Кроме того, активированные ИЛ-2 киллеры и Т-лимфоциты являются мощными продуцентами гамма-интерферонов [17].

Из данных таблицы 1 видно, что оперативное вмешательство приводит к увеличению содержания в крови у детей противовоспалительного цитокина — ИЛ-4, причем подъем его уровня в основной группе, т.е. у детей, получавших глицин и диквертин, был почти в 2 раза выше, чем в группе сравнения. Следовательно, у детей этой группы, при относительном «недостатке» ИЛ-4, выраженность иммунных реакций плохого контролируется, что и ведет к гиперпродукции провоспалительных

цитокинов. Кроме того, известно, что ИЛ-4 усиливает продукцию антител и образование тучных клеток, ингибирует избыточную активацию макрофагов, блокирует эффекты окиси азота и свободных радикалов, выработку простагландинов, тормозит цитолитическую активность остеокластов [8, 12, 23], т.е. оптимизирует репаративные процессы в костной ткани.

Оценивая в целом представленный материал, можно прийти к заключению, что операционный стресс, закономерно возникающий во время хирургического лечения одонтогенных кист у детей, сопровождается существенными иммунологическими сдвигами, развивающимися по типу вторичного иммунодефицита и характеризующимися существенным дисбалансом интерлейкинов. Это создает условия для формирования целого ряда послеоперационных осложнений, в том числе и воспалительного генеза. Активация естественных стресс-лимитирующих систем организма, путем введения их медиаторов и метаболитов, ограничивая выраженность операционного стресса, его альтернирующие эффекты, создает условия для оптимального иммунного ответа на оперативное вмешательство и снижает тем самым риск возникновения послеоперационных осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова А.В. Клиническая оценка эффективности хирургического лечения одонтогенных кист у детей с использованием слизисто-надкостничного-костного лоскута: Дис. ...канд. мед. наук: 14.00.21 / ИГМУ. — Иркутск, 2000. — 116 с.
2. Виноградова А.В. Оперативное лечение кист челюстей у детей / А.В. Виноградова // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — № 1 (2). — 2000. — С. 55—56.
3. Возианов А.Ф. Цитокины / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. — Киев: «Наукова думка», 1988. — 186 с.
4. Гвак Г.В. Хирургический стресс и естественные стресс-лимитирующие системы организма у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.37 / НИИ общей реаниматологии РАМН. — М., 2005. — 46 с.
5. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах / Т.И. Гришина // Андрология и генитальная хирургия. — 2000. — № 4. — С. 1—14.
6. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 20—35.
7. Кирдей Е.Г. Иммунология. Избранные лекции по общей, частной и клинической иммунологии / Е.Г. Кирдей. — Иркутск, 2000. — 232 с.
8. Козлов В.К. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 5—8.
9. Коррекция вторичной иммунологической недостаточности как способ профилактики гной-

но-септических осложнений после операции с искусственным кровообращением / Л.И. Винницкий, Е.В. Миронова, К.А. Бунятян, Е.В. Инвиева // *Анестезиология и реаниматология*. — 2000. — № 5. — С. 46–49.

10. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. — М.: Наука, 1981. — 278 с.

11. Показатели цитокинов при некоторых вариантах наркоза / И.З. Китиашвили, Н.Е. Буров, И.С. Фрейдлин, И.В. Срибний и др. // *Актуальные вопросы интенсивной терапии*. — 2005. — Вып. 2, № 17. — С. 5–13.

12. Симбирцев А.С. Цитокины: новая система защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. — 2004. — № 2. — С. 16–22.

13. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С. Фрейдлин // *Иммунология*. — 2001. — № 5. — С. 9–13.

14. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой / антицитокиновой терапии / В.П. Шичкин // *Иммунология*. — 1998. — № 2. — С. 16–22.

15. Duration of postoperative immunosuppression assessed by repeated delayed type hypersensitivity skin tests / Y. Hammer, H. Nielsen, F. Moesgaard, H. Kehlet // *Eur. Res.* — 1992. — Vol. 24. — P. 133–137.

16. Induction of bone morphogenetic protein-2 by interleukin-1 in human fibroblasts / M. Fowler,

M. Neff, R. Borqhaei, E. Pease et al. // *Biochemical and biophysical research communications*. — 1988. — Vol. 248 (3). — P. 450–453.

17. *Immunobiology: the Immune System in Health and Disease* / Ch. Janeway, P. Travers, N. Walport, Y. Capra. — London, 1999. — P. 386.

18. Interleukin-1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in absence of osteoblasts / stromal cells / E. Jimi, Y. Nacamura, Y. Duong, T. Ykebe et al. // *Exp. cell research*. — 1999. — Vol. 247 (1). — P. 84–93.

19. Ferreira S. Are macrophages the body's alarm cells? / S. Ferreira // *Agents and Actions*. 1980. — Vol. 10, N 3. — P. 229–330.

20. Lerner U. Regulation of bone metabolism by the kallikrein-kinin system, the coagulation cascade, and acute-phase reactions / U. Lerner // *Oral surgery, Oral medicine and Oral pathology*. — 1994. — Vol. 78 (4). — P. 481–493.

21. Regulation of interleukin-6 expression in human osteoblastic cells in vitro / T. Hierl, Y. Borcsok, U. Sommer, R. Ziegler et al. // *Exp. and Clin. endocr. and diabetes*. — 1998. — N 139 (4). — P. 1564–1636.

22. Surface-associated proteins from *Staphylococcus aureus* demonstrate potent bone resorbing activity / S. Nair, Y. Song, S. Meghji, M. Harris et al. // *J. of Bone and Mineral res.* — 1995. — Vol. 10 (5). — P. 796–830.

23. Teitelbaum S. Bone resorption by osteoclasts / S. Teitelbaum // *Science*. — 2000. — Vol. 289. — P. 1504–1508.