

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО СПЕКТРУ СЛИНИ ТА СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ТРАВМАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького

(м. Львів)

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Вроджені та набуті дефекти та деформації щелепно-лицевої ділянки, оптимізація процесів загоєння і профілактика ускладнень», № державної реєстрації 0105U007856, шифр теми: ІН 30.00.0003.05.

Вступ. Оптимізація репаративного остеогенезу при лікуванні кісткових травм, зокрема, травматичних пошкоджень щелепно-лицевої ділянки, потребує досконального знання патогенетичних та сано-генетичних ланок перебігу хвороби [3]. Актуальність даної проблеми впродовж останніх років загострилася у зв'язку зі зростанням травматизму виробничого, транспортного характеру, а також внаслідок військових конфліктів, масштабних проявів стихійного лиха, масових терористичних актів тощо. Як правило, за таких умов травми щелепно-лицевої ділянки поєднуються з пошкодженнями суміжних тканин та життєво важливих органів, що модифікує механізми і динаміку остеорегенерації через зростання тяжкості перебігу захворювання [2, 4, 5]. Враховуючи суттєві локальні та системні ефекти біологічно активних компонентів слини логічно очікувати, що травматичне ушкодження великих слинних залоз, порушуючи функціональний стан останніх, може вплинути на процес регенерації кісткової тканини.

Метою роботи було вивчити у динаміці вміст ІL-1 β , ІL-6, ІL-10 та TNF- α в слині та сироватці крові хворих на неускладнені переломи нижньої щелепи та травмою великих слинних залоз в динаміці.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне обстеження 50 хворих на неускладнені переломи нижньої щелепи та травмою великих слинних залоз. Збір слини та венозної крові проводився на 1, 7, 14 та 21 добу травмування. Середній вік хворих становив від 18 до 50 років. Отримані лабораторні показники порівнювали з контрольною групою, в яку ввійшли 20 практично здорових осіб із санованою ротовою порожниною. У всіх обстежуваних осіб визначали у слині та сироватці крові рівень ІL-1 β , ІL-6, ІL-10 та TNF α . Визначення інтерлейкінів проводилось за допомогою набору реагентів фірми "Diaclone" Франція. Параметричні дані подано як $M \pm m$, оскільки розподіл даних у групах був нормальним, попарне апостеріорне порівняння груп виконували за допомогою критерію Ньюмена-Кейлса,

використовуючи пакет програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA) [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз рівнів досліджуваних цитокінів у слині та сироватці крові у групах практично здорових і хворих із травматичними ушкодженнями великих слинних залоз при неускладнених переломах нижньої щелепи виявив значні відмінності (**табл. 1**).

Таблиця 1

Показники цитокінів у сироватці крові хворих на неускладнені переломи нижньої щелепи на 1-шу добу

Досліджувані цитокіни (пг/мл)	Групи обстежених	
	Контроль (n=20)	Основна група (n=50)
IL-1 β	4,86 \pm 0,9	26,14 \pm 0,6 p < 0,05
IL-6	5,87 \pm 0,49	7,22 \pm 0,4 p < 0,05
IL-10	1,56 \pm 0,14	2,61 \pm 0,2 p < 0,05
TNF- α	4,97 \pm 0,18	2,63 \pm 0,3 p < 0,05

Примітка: p – вірогідність відмінності порівняно з показниками контролю.

Найбільш високим виявився рівень ІL-1 β на 1-шу добу обстеження і був у 6,5 разів вищим за показник норми. Уміст ІL-6 також найбільше зріс на 1-шу добу обстеження і був у 1,3 рази вищим за показник у здорових осіб.

На 1-шу добу обстеження ми виявили вірогідне зниження вмісту TNF- α порівняно з показником у здорових осіб (у 1,8 раза). Рівень ІL-10 в обстеженій нами групі хворих зріс на 1 добу обстеження (в 1,6 рази порівняно з показником у здорових осіб).

Аналіз рівнів досліджуваних цитокінів у слині у групах практично здорових і хворих з травматичними ушкодженнями великих слинних залоз при неускладнених переломах нижньої щелепи виявив значні відмінності на 1 добу травми (**табл. 2**).

На 1-шу добу травми показник ІL-1 β у слині у 57,4 раза перевищував рівень контрольної групи. Уміст ІL-6 найбільше зріс на 1-шу добу обстеження і був у 19 разів вищим за показник у здорових осіб. Рівень ІL-10 у слині обстежених нами хворих найбільше зріс

Таблиця 2
Показники цитокинів у слині хворих на неускладнені переломи нижньої щелепи на 1-шу добу

Досліджувані цитокини (пг/мл)	Групи обстежених	
	Контроль (n=20)	Основна група (n=50)
IL-1β	5,0±0,4	287,88±2,6 p<0,05
IL-6	6,0±0,42	116,0±1,2 p<0,05
IL-10	2,30±0,2	5,2±0,3 p<0,05
TNF-α	4,9±0,2	26,58±0,9 p<0,05

Примітка: p – вірогідність відмінності порівняно з показниками контролю.

на 1-шу добу і був у 2,2 раза вищим, ніж у здорових осіб. На 1-шу добу вміст у слині TNF-α теж вірогідно зростає (у 5,4 рази перевищував норму).

На 7-му добу після травми концентрація IL-1β у сироватці крові хворих основної групи становила в середньому 15,78±0,75 пг/мл, що було нижчим порівняно з 1-ю добою в 1,7 рази (p<0,05), але значно вищим за показник норми (p<0,05). На 14 добу вміст інтерлейкіну в сироватці крові зріс до 18,29±0,8 пг/мл (p<0,05), залишаючись зниженим (в 1,4 рази) порівняно з 1 добою (p<0,05), у той же час перевищує норму в 3,7 рази (p<0,05). Рівень IL-1β значно знизився на 21 добу обстеження (до 2,97±0,2 пг/мл, p<0,05) і став удвічі меншим за показник норми (p<0,05).

Динаміка вмісту IL-1β в слині хворих основної групи відрізняється від змін у сироватці. На 7-мудобу вміст інтерлейкіну в слині зростає у 1,5 рази і становить 437,39±4,75 пг/мл (p<0,05), що у 86 разів перевищує контрольні значення (p<0,05). До 14 доби вміст IL-1β у слині знижувався на 10% (396,57±3,8 пг/мл, p<0,05) і продовжував знижуватись до 21 доби у 3,4 рази (117,90±1,2 пг/мл, p<0,05), залишаючись вищим від контролю у 24 рази (p<0,05).

Із 7-ї доби ми спостерігали в сироватці крові значне вірогідне зниження рівня IL-6 до 2,03±0,1 пг/мл (у 3,5 рази порівняно з 1-ю добою, та у 2,5 рази – відносно норми, p<0,05). На 14-ту та 21-шу доби вміст IL-6 знизився вп'ятеро порівняно з показником контролю (відповідно до 1,0±0,04 пг/мл та 0,91±0,03 пг/мл, p<0,05).

Як видно з представлених даних, кількість IL-6 на 7 добу після травми достовірно знижується в 4,38 рази (26,63±0,9 пг/мл, p<0,05), перевищуючи показник контролю в 4,4 рази (p<0,05).

На 14-ту добу концентрація IL-6 у слині хворих на неускладнені переломи нижньої щелепи зростає удвічі порівняно з попереднім рівнем (52,53±1,3 пг/мл, p<0,05), перевищуючи показники контролю у 8,75 рази (p<0,05). До 21-ї доби його концентрація продовжує зростати до 60,90±1,40 пг/мл, перевищуючи контроль у 10 разів (p<0,05).

Вміст IL-10 на 7 добу обстеження у сироватці крові знизився на 16% (2,2±0,18 пг/мл, p<0,05), хоч відносно норми був вищим у 1,4 рази (p<0,05). На 14-ту та 21-шу доби рівень IL-10 практично знизився до показника контрольної групи (відповідно 1,80±0,17 пг/мл та 1,77±0,18 пг/мл, p>0,05). Таку динаміку ми пояснюємо протизапальною активністю IL-10, здатністю знижувати продукцію прозапальних цитокинів та сприяти розвитку гуморальної складової імунної відповіді, зумовлюючи алергічну реактивність організму.

В слині хворих на 7-у добу обстеження рівень цього інтерлейкіну знизився (3,1±0,18 пг/мл, p<0,05) порівняно з 1-ю добою в 1,6 рази (p<0,05), але залишався вищим від показника норми в 1,3 рази (p<0,05).

До 14-ї та 21-ї доби вміст IL-10 у слині хворих на неускладнені переломи нижньої щелепи практично досягнув показника в здорових осіб (відповідно 2,8±0,14 пг/мл та 2,5±0,12 пг/мл, p>0,05).

Рівень TNF-α мав дещо інші динамічні зміни у сироватці крові хворих на неускладнені переломи нижньої щелепи. На 7-му добу обстеження ми не виявили вірогідної зміни щодо попереднього рівня вмісту TNF-α (p>0,05), але вірогідне зниження порівняно з показником у здорових осіб становило 1,6 рази (2,91±0,4 пг/мл, p<0,05). Проте на 14-ту та 21-шу доби обстеження ми відзначили значне зростання рівня TNF-α (відповідно до 20,06±0,8 пг/мл та 28,6±0,9 пг/мл, p<0,05), порівняно з нормою у 4 рази та у 5,6 рази відповідно. У слині обстежених нами хворих рівень TNF-α мав дещо інші динамічні зміни.

Так, найбільший його рівень (у 6,5 рази вищий показанка норми) зафіксований нами на 21-шу добу обстеження (32,08±1,9 пг/мл, p<0,05). На 7-мудобу вміст у слині TNF-α теж був вірогідно вищим (у 2,9 рази стосовно норми) та становив 14,36±1,1 пг/мл (p<0,05). На 14-ту добу рівень TNF-α дещо знизився (до 7,52±0,9 пг/мл, p<0,05), але все ж був вищим в 1,5 рази щодо рівня в здорових осіб (p<0,05).

Висновки.

1. У сироватці крові хворих із неускладненими переломами нижньої щелепи та травмою великих слинних залоз на першу добу травми достовірно зростає вміст IL-1β, IL-6 та IL-10 у 6,5, 1,3, 1,6 рази відповідно (p<0,05) та знижується в 1,8 рази вміст TNF-α порівняно з показниками в здорових осіб, що свідчить про активацію як про- так і протизапальних цитокинів. На 21-шу добу нормалізується вміст IL-10, знижується вміст IL-1β та IL-6 і зростає вміст TNF-α (p<0,05 у всіх випадках), що є ознаками деякого зменшення проявів системної цитокинової дизрегуляції.

2. У слині хворих із поєднаною травмою нижньої щелепи та великих слинних залоз на першу добу виявлено зростання вмісту IL-1β, IL-6, IL-10 та TNF-α в 5,7, 1,9 разів, 2,2 та 5,4 рази стосовно відповідних показників у контролі. Незважаючи на достовірне зниження IL-1β, IL-6, TNF-α на 21-шу добу спостереження їх вміст у цей термін перевищує показник

норми в 24,10 разів та 6,5 раза, і лише IL-10 зазнає нормалізації.

3. Порівняльний аналіз динаміки цитокинового статусу крові і слини хворих виявив до кінця терміну спостереження як спільні (нормалізація вмісту IL-10 та суттєве зростання вмісту TNF- α), так і відмінні риси (різноспрямовані зміни IL-6). У цілому, місцева

реакція цитокинів на поєднану травму більш суттєва, ніж системна.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження цитокинового спектру слини та сироватки крові хворих на неускладнені переломи нижньої щелепи є актуальним і перспективним напрямком для вирішення питання ролі слинних залоз у кістковій регенерації.

Література

1. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков – С-Пб. : Питер, 2001. – 656 с.
2. Возможности цифровой микрофокусной рентгенографии при оценке репаративной регенерации костной ткани в эксперименте / А. Ю. Васильев, И. М. Буланова, Н. Н. Мальгинов [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2008. – №2–3. – С. 21–28.
3. Горицька К. В. Використання збагаченої тромбоцитами плазми для оптимізації репараційного остеогенезу при травматичних переломах нижньої щелепи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / К. В. Горицька. – Львів, 2008. – 20 с.
4. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – С. 117–123.
5. Оптимизация условий консолидации при лечении переломов нижней челюсти / Т. Н. Назаренко, В. А. Гаврилов, А. Д. Бабенко [и др.] // Функциональная и эстетическая реабилитация в стоматологии : сб. науч. тр. 2-го международ. конгресса. – СПб., 2003. – С. 96–98.

УДК 616.316-001-07:616.316-008.8-07

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРУ СЛИНИ ТА СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ТРАВМАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

Уштан С. В.

Резюме. В роботі вивчались змін рівнів інтерлейкінів 1 β , 6, 10, TNF α у сироватці крові та слині хворих на неускладнені переломи нижньої щелепи та травму великих слинних залоз в динаміці.

Порівняльний аналіз динаміки цитокинового статусу крові і слини хворих виявив до кінця терміну спостереження як спільні (нормалізація вмісту IL-10 та суттєве зростання вмісту TNF- α), так і відмінні риси (різноспрямовані зміни IL-6). У цілому, місцева реакція цитокинів на поєднану травму більш суттєва, ніж системна.

Ключові слова: слинна залоза, цитокини, перелом нижньої щелепи.

УДК 616.316-001-07:616.316-008.8-07

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРА СЛЮНЫ И СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ТРАВМАХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Уштан С. В.

Резюме. В работе изучались изменения уровней интерлейкинов 1 β , 6, 10, TNF α в сыворотке крови и слюне больных неусложненными переломами нижней челюсти и травмой больших слюнных желез в динамике.

Сравнительный анализ динамики цитокинового статуса крови и слюны больных обнаружил к концу срока наблюдения как совместные (нормализация содержания IL-10 и существенное увеличение содержания TNF- α), так и различные черты (разнонаправленные изменения IL-6). В целом, местная реакция цитокинов на сочетанную травму более существенная, чем системная.

Ключевые слова: слюнная железа, цитокины, перелом нижней челюсти.

UDC 616.316-001-07:616.316-008.8-07

Features Cytokine Spectrum Saliva and Serum for Injuries Salivary Glands

Ushtan S.

Abstract. This paper studied the changes in the levels of interleukins 1 β , 6, 10, TNF α in serum and saliva of 50 patients with uncomplicated mandibular fractures and injury of salivary glands in the dynamics. Taking saliva and venous blood was carried out at 1, 7, 14 and 21 days of injury. The average age of patients ranged from 18 to 50 years. These laboratory parameters were compared with the control group, which included 20 healthy individuals with previous sanation mouth. Determination of interleukin conducted using set of reagents firms "Diaclone" France. Parametric data are presented as $M \pm m$, because the distribution of data was normal in groups, pair-wise a posteriori comparison of groups was performed by means Newman-Keysla criteria using the software package STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA).

In the saliva of patients with 1st day after traumatic injury of salivary glands level IL-1 β in 57. 4 times higher than the level of the control group; content of IL-6 was 19 times higher than in healthy individuals. Levels of IL-10 and TNF- α in the saliva of patients surveyed by us on the 1st day significantly increased and were 2. 2 times and 5. 4

times higher than in healthy individuals. Dynamics of IL-1 β in saliva of patients was as follows: on the 7th day after injury increased 1.5 times compared to the first day and 86 times relative to control up to 14 days – fell by 10%, and to 21st day – in 3.4 times, while remaining higher than control in 24-fold ($p < 0.05$). The content of IL-6 in saliva of patients on the 7th day decreased sn 4.38 times exceeding control in 4.4 times, on the 14th day- has doubled compared to the previous level, exceeding the rate control in 8.75 times to 21st day increased relative to control in 10 times ($p < 0.05$). IL-10 in saliva of patients on the 7th day examination decreased compared to the first era of 1.6 times, but remained higher than the rate norm 1.3 times ($p < 0.05$). On the 14th and 21st days of IL-10 content in the saliva of patients practically no different from the rate in healthy individuals. The level of TNF- α in the saliva of patients on the 7th day was higher in relation to the norm in 2.9 times, to the 14th day examination decreased compared to the previous level, but remained 1.5 times higher control. The highest content of TNF- α in the saliva of patients was 21st day, exceeding norm in 6.5 times ($p < 0.05$).

Analysis of the levels of the studied cytokines in serum of healthy group and patients with traumatic injuries of salivary glands in uncomplicated fractures of the mandible revealed following differences: the highest IL-1 β level on the 1st day survey was 6.5 times higher than in norm, content of IL-6 also increased the most on the 1st day survey and was 1.3 times higher than in healthy individuals. At the 1st day examination we found likely reducing the amount of TNF- α compared with the rate in healthy subjects (1.8 times). The level of IL-10 were examined in our patients increased on the first day of examination (1.6-fold compared with the rate in healthy individuals).

On the 7th day after injury concentration of the cytokines in the serum was so: IL-1 β was lower compared with the 1st day in 1.7 times ($p < 0.05$), but significantly higher than in norm ($p < 0.05$); IL-6 significantly reduced 3.5 times compared with the 1st day, and in 2.5 times – relative to norm ($p < 0.05$); IL-10 decreased by 16%, although relatively norm was 1.4 times higher ($p < 0.05$); TNF- α did not change significantly compared to the first day ($p > 0.05$), but was lower (1.6 times) compared with the rate in healthy subjects.

On 14 and 21st day normalized content of IL-10, reduced the content of IL-1 β and IL-6 and increases the content of TNF- α ($p < 0.05$ in all cases), which are signs of a decrease of systemic cytokine dysregulation.

Comparative analysis of cytokine status of blood and saliva of patients found to the end of the observation period as common (normalization of IL-10 and a significant increase in the content of TNF- α), and distinctive features (multi-directional changes in IL-6). In general, the local cytokine response to combined injury is more significant than systemic.

Keywords: salivary gland, cytokines, fracture of the mandible.

Рецензент – проф. Аветіков Д. С.

Стаття надійшла 21. 08. 2014 р.