

то путем сравнения значений Z_{kf} можно получить новые данные об эффективности ПК.

2. Сравнительный анализ матриц межкластерных расстояний движения вектора состояния системы (ВСС) групп больных с ЦВП в ранний и поздний периоды лечения показал, что состояние пациентов в конце курса кинезитерапии (до процедуры кинезитерапии) для раннего периода лечения имеет минимальные расстояния в сравнении для всех состояний вектора состояния системы в поздний период (53,3;40,6;27,7;47,3). Однако, после ПК эти расстояния наибольшие (127,6;106;152,1;115 соответственно). Это количественно характеризует эффективность всего курса кинезитерапии в ранний период и показывает фундаментальные сдвиги в КРС после кинезитерапии в конце раннего периода лечения (т.е. ПК уводит вектор состояния системы в конце курса на более значительные расстояния в ФПС, идет нарастание эффектов сдвига в КРС в конце лечения) сравнительно с поздним периодом.

3. Сравнительный анализ результатов расчета матриц межкластерных расстояний между хаотическими квазиаттракторами (гипотеза равномерного распределения) и матриц между стохастическими центрами дает несколько сходную (коэффициенты корреляции между элементами матриц колеблются в пределах 0,856 до 0,874 для КРС и от 0,973 до 1 для квазиаттракторов двигательных функций), но имеются и отличия. Так, для последней строки матрицы (поздний период конца курса после процедуры кинезитерапии) мы имеем гораздо меньшие значения в сравнении с положением квазиаттракторов вектора состояния системы в ранний период (сходные с НКП ПК в поздний период), чем это наблюдается для положений квазиаттракторов в случае расчета стохастических центров. В таблице 6 последняя строка имеет очень большие значения (гораздо больше, чем 2 строка с НКП ПК). В этом анализе просматриваются все-таки количественные различия в результатах расчета матриц хаотических квазиаттракторов сравнительно с матрицами стохастических межаттракторных расстояний (т.е. расстояний между центрами математических ожиданий). Особо это проявляется в различиях для матриц табл. 7 и табл. 8. Здесь для стохастики элемент Z22 имеет наименьшее значение (1.1 против 3.9), хотя общая зависимость расстояния Z_{kf} сходная.

4. В целом, расчет матриц межаттракторных расстояний Z как в стохастике, так и в хаосе дает новую картину количественного анализа влияния процедуры кинезитерапии на состояние кардиореспираторной системы и двигательных функций пациентов с цереброваскулярной патологией, а у специалистов по восстановительной медицине появляется новый метод для системного анализа и синтеза эффективности восстановительных мероприятий.

Литература

1. *Валлерстайн И.* Конец знакомого мира. Социология XXI века. М.: Логос, 2003. С. 326.
2. *Еськов В.М., А.А. Хадарцев, О.Е. Филатова.* Синергетика в клинической медицине. Часть I. Теоретические основы системного анализа и исследований хаоса в биомедицинских системах. Самара: ООО Офорт, 2006.
3. *Еськов В.М., А.А. Хадарцев, О.Е. Филатова.* Синергетика в клинической кибернетике: монография. – Часть II. Особенности саногенеза и патогенеза в условиях Ханты-мансийского автономного - Югры. Самара: ООО «Офорт» 2007. 297 с.
4. *Еськов В.М., А.А. Хадарцев.* Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Часть VIII. Общая теория систем в клинической кибернетике. Самара: ООО «Офорт», 2009. 198 с.
5. *Майнцер К.* Сложносистемное мышление: Материя, разум, человечество. Новый синтез / Под. ред. Г.Г. Малинецкого. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009. 464 с.
6. *Хакен Г.* Принцип работы головного мозга. Per Se. М. 2001. 351 с.
7. Программа для ЭВМ «Идентификация параметров квазиаттракторов поведения вектора состояния биосистем в m-мерном фазовом пространстве»/Еськов В.М., Брагинский М.Я., Русак С.Н., Устименко А.А., Добрынин Ю.В. от 13.09.2006, Св-во № 20066613212.
8. Программа для ЭВМ «Кластерный анализ вектора состояния биосистем» / Еськов В.М., Устименко А.А., Еськов В.В., от 19.08.2009. Св-во № 2009614364.

METHOD OF SYSTEM SYNTHESIS BASED ON COMPUTING INERCLUSTER DISTANCES APPLYING HYPOTHESIS OF UNIFORM AND NONUNIFORM DISTRIBUTION IN ANALYSIS OF KINESITHERAPY EFFICIENCY

V.M. YESKOV, V.V. YESKOV, A.A. KHADARTSEV, M.A. FILATOV, D.U. FILATOVA

Surgut State University, Research Institute of Biophysics and Medical Cybernetics

Within the bounds of synergetic paradigm a new method of identifying interattractive distances was developed. It was shown that the method provides with diagnosing diseases and monitoring the medical course in rehabilitation medicine. Such synergetic methods based on procedures of minimizing the number of diagnostic parameters at quantitative characterization of efficiency of treating action and calculating matrixes of interattractive distances z.

Key words: synergetic paradigm, interattractive distances, in rehabilitation medicine.

УДК 616.316-008.8:616-006.441]-085.277.3

ИЗМЕНЕНИЕ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Т.Г. ПЕТРОВА, М.В. ЮРЬЕВА, В.В. ВАНЮНИНА, Т.В. ЗВЕРЕВА, Н.Б. БОРОДИНА, В.А. ИВАНОВ

Изучение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, а также коэффициенты их соотношения свидетельствует о высокой активности воспалительного процесса в ротовой полости больных лимфомами. Проведение ПХТ сопровождалось тенденцией к нормализации цитокинового профиля в ротовой жидкости, что выразилось в снижении повышенных уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IFN- γ уже на фоне ПХТ и дальнейшем их уменьшении в случае наступления полной или частичной клинико-гематологической ремиссии. Снижение провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости сопровождалось повышением противовоспалительного цитокина IL-4. Анализ соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у больных лимфомами свидетельствует о том, что в динамике ПХТ и в период клинико-гематологической ремиссии происходит смещение их баланса в сторону усиления противовоспалительного потенциала.

Ключевые слова: цитокины, лимфопролиферативные заболевания, полихимиотерапия, ротовая жидкость.

С современных позиций к важным патогенетическим механизмам развития не только воспаления, но и канцерогенеза и опухолевой прогрессии относится дисбаланс цитокинового профиля с преимущественной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [2,4,1]. Цитокиновая дисрегуляция при онкологических заболеваниях является одной из основных причин развития общей иммунодепрессии и иммунной резистентности опухолевого клона к воздействию эффекторов иммунной системы [1]. Нарушение иммунологической реактивности при опухолевых заболеваниях системы крови, связанное как самим опухолевым процессом, так и с токсическим действием противоопухолевой терапии, приводит к нарушению структуры и функции многих жизненно важных органов и систем, в том числе органов и тканей полости рта [3,10,7]. Однако до настоящего времени недостаточно изучены патогенетические механизмы формирования патологии в полости рта у больных лимфомами на фоне полихимиотерапии (ПХТ).

С учетом актуальности проблемы и нерешенности многих вопросов патогенеза воспалительных осложнений в ротовой полости больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) была определена **цель исследования** – изучить особенности баланса про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите у больных лимфомами на фоне полихимиотерапии.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью настоящего исследования проведено клиническое обследование 48 больных с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфогрануломатоз, неходжкинские злокачественные лимфомы) до начала курса индукции ремиссии, на фоне полихимиотерапии и в период достижения полной или частичной клинико-гематологической ремиссии (КГР). Все обследованные больные являлись пациентами Городского гематологического центра г.Новосибирска. Идентификацию морфологического варианта лимфоидных опухолей осуществляли в соответствии с REAL

(1997) и классификацией ВОЗ (2000). На этапах индукции-консолидации ремиссии онкозаболевания больные получали ПХТ по стандартным протоколам, включающим комплекс цитостатиков разнонаправленного действия. Все пациенты были первичными, ранее не получали ПХТ.

Больные были подобраны в примерно равном соотношении представителей мужчин и женщин. Средний возраст больных составил $45,1 \pm 1,5$ года.

У всех обследованных больных при изучении стоматологического статуса были выявлены воспалительные заболевания пародонта (хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степеней тяжести).

Группу сравнения составили 32 пациента аналогичного возраста с диагнозом хронический генерализованный пародонтит (ХГП), не имеющих проявлений соматических заболеваний.

В качестве контрольной группы были обследованы 22 «практически здоровых» человека без проявлений воспалительных процессов в полости рта (контроль).

Сбор ротовой жидкости осуществляли у больных в утренние часы натощак, без дополнительного стимулирования.

Определение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ИНФ- γ в ротовой жидкости проводилось методом иммуноферментного анализа на тест-системах производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

У всех пациентов было получено информированное согласие на использование данных обследования в научных целях и согласие этического комитета на проведение исследования.

Статистическая обработка включала вычисление средних арифметических величин (M) и ошибку репрезентативности средней арифметической (m). В работе использовали методы непараметрической статистики. Достоверным считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов исследования основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β показал, что в ротовой жидкости больных группы сравнения уровень данного цитокина был в 5 раз выше, чем в контроле ($p < 0,001$) (рис. 1). В то же время у больных ЛПЗ до лечения выявлен наибольший уровень ИЛ-1 β . Содержание данного цитокина в ротовой жидкости больных ЛПЗ до лечения было наиболее высоким, его уровень в 19,9 раза и в 3,8 раза превышал уровни в контрольной группе и у больных хроническим пародонтитом соответственно ($p < 0,001$). В динамике ПХТ и в период КГР содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в ротовой жидкости больных ЛПЗ закономерно снижалось. Так, на фоне ПХТ уровень ИЛ-1 β в ротовой жидкости больных ЛПЗ снизился в 2,4 по сравнению с результатами до лечения ($p < 0,001$). К периоду полной или частичной КГР содержание ИЛ-1 β не отличалось от значения данного показателя в группе сравнения.

Подобные, но менее значимые изменения выявлены при определении содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости больных ЛПЗ и больных группы сравнения (рис. 2). Так, у здоровых людей содержание ИЛ-6 в ротовой жидкости в среднем составило $9,3 \pm 1,1$ пкг/мл. В то же время у больных хроническим пародонтитом уровень данного цитокина превышал контрольные цифры в 3,8 раза ($p < 0,001$). Как и ИЛ-1 β , содержание ИЛ-6 в ротовой жидкости больных ЛПЗ до лечения было наиболее высоким, его уровень в 6,6 раза и 1,7 раза превышал аналогичный показатель в группе контроля и группе сравнения ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). На фоне ПХТ уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 в ротовой жидкости больных ЛПЗ снизился в 1,88 раза соответственно по сравнению с его концентрацией до лечения ($p < 0,001$). В период КГР содержание ИЛ-6 в ротовой жидкости больных ЛПЗ практически не отличалось от контроля.

Как известно, ИFN- γ , продуцируемый преимущественно лимфоцитами и фагоцитирующими клетками (макрофагами, нейтрофилами), является одним из наиболее мощных макрофаг-активирующих факторов. Активация макрофагов при воспалительных и опухолевых процессах предполагает приобретение ими цитотоксических свойств – противомикробных и противоопухолевых [5].

Уровень ИFN- γ в ротовой жидкости больных хроническим пародонтитом было в 2,7 раза выше, чем в контроле ($p < 0,01$). В то же время у больных ЛПЗ уровень ИFN- γ в ротовой жидкости был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы срав-

нения ($p < 0,05$), но статистически не отличалось от величин данного цитокина в группе здоровых людей. В динамике ПХТ уровень ИFN- γ в ротовой жидкости больных ЛПЗ, в отличие от ИЛ-1 β и ИЛ-6, вырос в 1,49 раза относительно его концентрации до лечения ($p < 0,001$). Повышение уровня ИFN- γ у больных ЛПЗ, по-видимому, отражает активацию Th-1 лимфоцитов, наиболее активно участвующих в противоопухолевом иммунитете. В период КГР содержание ИFN- γ , так же как и ИЛ-6 в ротовой жидкости больных ЛПЗ практически не отличалось от контроля.

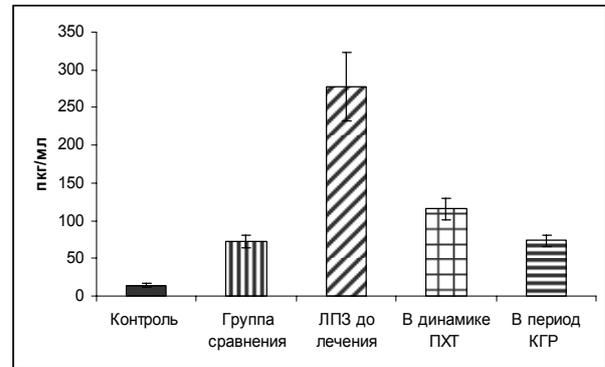


Рис. 1. Изменение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в ротовой жидкости больных лимфолипролиферативными заболеваниями в динамике полихимиотерапии

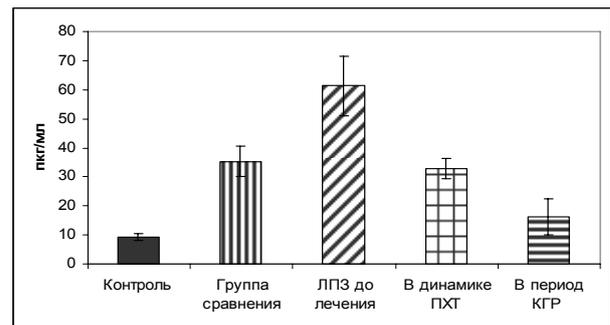


Рис. 2. Изменение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 в ротовой жидкости больных лимфолипролиферативными заболеваниями в динамике полихимиотерапии

При оценке уровня провоспалительного цитокина ИЛ-4 в ротовой жидкости обследованных больных выявлена та же динамика, как при определении содержания ИЛ-1 β и ИЛ-6 (рис. 4). Так, у больных хроническим пародонтитом уровень ИЛ-4 был выше контрольных величин, но эти значения статистически значимо не различались. В то же время, у больных ЛПЗ до лечения уровень ИЛ-4 в ротовой жидкости варьировал в широких пределах – от 9,7 до 68,4 пкг/мл и был статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Следует отметить, что у больных ЛПЗ увеличение уровня ИЛ-4 преимущественно наблюдалось у пациентов с высоким содержанием ИЛ-1 β , что, возможно, связано с компенсаторным ростом провоспалительного цитокина. При определении содержания провоспалительного цитокина ИЛ-4 в ротовой жидкости больных ЛПЗ в процессе лечения выявлено закономерное увеличение его уровня как на фоне ПХТ ($p > 0,05$), так и в период КГР ($p < 0,05$). При этом стоит отметить, что уровень ИЛ-4 в ротовой жидкости больных ЛПЗ во все периоды исследования оставался статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы.

Результаты исследования соотношения про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 β /ИЛ-4 и ИЛ-6/ИЛ-4 в ротовой жидкости больных ЛПЗ в динамике ПХТ и в период КГР представлены в табл. 1. Анализ этих результатов выявил снижение коэффициента соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 и ИЛ-6/ИЛ-4 в ротовой жидкости больных ЛПЗ как в динамике ПХТ, так и в период КГР. Так, соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-4 в динамике ПХТ по сравнению с данными до лечения снизилось в 2,74 раза, а в период КГР – в 6 раз. Коэффициент соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 в ротовой жидкости боль-

ных ЛПЗ в период КГР не отличался от контрольных цифр.

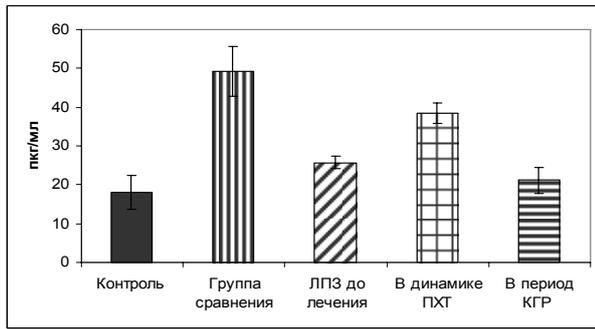


Рис. 3. Изменение концентрации цитокина INF-γ в ротовой жидкости больных лимфопролиферативными заболеваниями в динамике полихимиотерапии

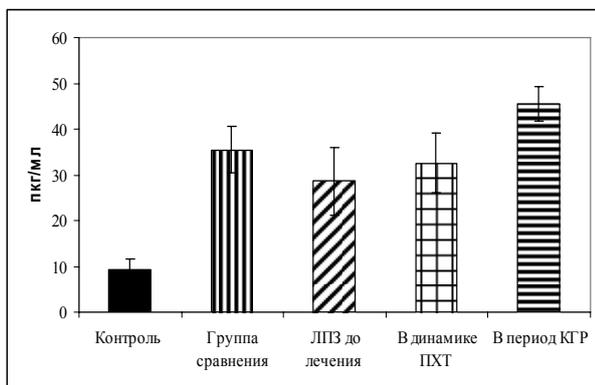


Рис. 4. Изменение концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 в ротовой жидкости больных лимфопролиферативными заболеваниями в динамике полихимиотерапии

Таблица 1

Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных лимфопролиферативными заболеваниями в динамике полихимиотерапии (M±m)

Периоды исследования	Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов (усл.ед.)	
	IL-1β/IL-4	IL-6/IL-4
Контроль	1,49±0,09	0,99±0,07
До лечения	9,73±0,78*	2,15±0,73
В динамике ПХТ	3,55±1,1 ^{xx}	1,01±0,05
КГР	1,61±0,07 ^{xx}	0,36±0,03 ^{xy}

Примечание: В табл. указаны только статистически значимые различия.
* – степень значимости рассчитана по сравнению с контролем (p<0,001);
^x – степень значимости рассчитана по сравнению с результатами до лечения (^x – p<0,05, ^{xx} – p<0,001)

Анализ результатов расчета коэффициента соотношения IL-6/IL-4 выявил более существенное изменение. Так, соотношение IL-6/IL-4 в ротовой жидкости больных ЛПЗ в динамике ПХТ снизилось в 2,15 раза, а в период КГР – в 6,94 раза по сравнению с данными до лечения. При этом стоит отметить, что значение соотношения IL-6/IL-4 в ротовой жидкости больных ЛПЗ достигало контрольных величин уже в динамике проведения ПХТ, а в период КГР – было даже в 2,75 раза ниже, чем в контроле.

Таким образом, абсолютные значения уровней про- и противовоспалительных цитокинов, а также коэффициенты их соотношения свидетельствуют о высокой активности воспалительного процесса в ротовой полости больных ХГП и ЛПЗ. В отличие от пациентов с ХГП низкие уровни INF-γ в ротовой жидкости могут свидетельствовать о «слабости» включения репаративных процессов в зоне поражения у больных ЛПЗ.

Результаты исследования показали, что проведение программной ПХТ сопровождалось тенденцией к нормализации цитокинового профиля в ротовой жидкости, что выражалось в снижении повышенных уровней провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и INF-γ уже на фоне ПХТ и дальнейшем их уменьшении в случае

наступления полной или частичной КГР. Эти данные являются дополнительным косвенным подтверждением того, что высокие уровни концентраций провоспалительных цитокинов являются результатом продукции их опухолевыми клетками. В связи с этим, уменьшение объема опухолевой ткани при проведении ПХТ способствует сокращению опухолевых клеток, продуцирующих эти цитокины и, вероятно, приводит к снижению их содержания не только в сыворотке крови, но и в ротовой жидкости. Снижение провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости сопровождается повышением противовоспалительного цитокина IL-4.

Анализ соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости у больных ЛПЗ свидетельствует о том, что в динамике ПХТ и в период КГР происходит смещение их баланса в сторону усиления противовоспалительного потенциала.

Литература

1. Антонов В. Г. Патогенез онкологических заболеваний : иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности / В. Г. Антонов, В. К. Козлов // Цитокины и воспаление. 2004, № 1. С. 8-19.
2. Бережная Н. М. Система интерлейкинов и рак (новые аспекты взаимодействия опухоли и организма) / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. Киев: ДИА, 2000. 224 с.
3. Гажва С. И. Состояние местного иммунитета полости рта у больных с острыми лейкозами / С. И. Гажва, И. В. Постнова, Н. И. Толкачева // Нижегород. мед. журн. 2003. С. 103–105.
4. Кадагидзе З. Г. Цитокины / З. Г. Кадагидзе // Практ. онкология. 2003, № 3. С. 131–139.
5. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии / Д. Н. Маянский. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 464 с.
6. Современные тенденции иммуноterapiи злокачественных опухолей / О. Е. Молчанов [и др.]. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2001. 88 с.
7. Dean A. K. Acute leukemia presenting as oral ulceration to a dental emergency service / A. K. Dean, J. W. Ferguson, E. S. Marvan // Aust. Dent. J. 2003. Vol. 48, № 3. P. 195–197.
8. Intracellular IL-4/IFN-gamma producing peripheral T lymphocyte subsets in B cell non-Hodgkin's lymphoma patients / L. Gergely [et al.] // Eur. J. Haematol. 2004. Vol. 72, № 5. P. 336–341.
9. The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts / D. M. Elaraj [et al.] // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12, № 4. P. 1088–1096.
10. Wu J. Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias / J. Wu, J. E. Fantasia, R. Kaplan // J. Periodontol. 2002. Vol. 73, № 6. P. 664–668.

CHANGE OF BALANCE CYTOKINES IN ORAL LIQUID OF PATIENTS WITH LYMPHOMA ON THE BACKGROUND OF POLYCHEMOTHERAPY

T.G. PETROVA, M.V.YURYEVA, V.V.VANYUNINA, T.V.ZVEREVA, N.B.BORODINA, V.A.IVANOV

Novosibirsk State Medical University

Studying of levels pro- and anti-inflammatory cytokines, as well as the factors of their correlation indicates the high activity of inflammatory process in the mouths of patients with lymphomas. Carrying out PCT was accompanied by the tendency to normalization of the cytokine profile in a oral liquid,- it was expressed in the depression of the heightened levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β, IL-6 and INF-γ just against PCT and their further reduction in the case of full or partial clinic-hematological remission. The depression of pro-inflammatory cytokines in the oral liquid was accompanied by anti-inflammatory cytokine IL-4 rise. The correlation analysis of pro- and anti-inflammatory cytokines in the oral liquid at patients with lymphomas indicates that in PCT dynamics and in clinic-hematological remission there is a balance shift towards intensifying of anti-inflammatory potential.

Key words: cytokines, lymphoproliferative diseases, polychemotherapy, oral liquid.