

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У ЕКОЛОГІЧНО НЕБЕЗПЕЧНИХ УМОВАХ

Національний медичний університет ім. Данила Галицького

(м. Львів)

Дане дослідження є фрагментом планової НДР «Стоматологічна захворюваність дітей з урахуванням еколого-соціальних чинників ризику та обґрунтування диференційованих методів лікування та профілактики», № держ. реєстрації 0110U002147.

Вступ. Дослідження, проведені в різних країнах, переконливо вказують на негативний вплив несприятливих чинників довкілля на здоров'я дитячого населення [1,2] та свідчать про те, що в умовах забрудненого навколишнього середовища зростає загальна захворюваність, підвищується кількість дітей з хронічною патологією, морфо-функціональними відхиленнями, зменшується кількість здорових дітей [2, 7, 8].

Територія Львівської області характеризується техногенним навантаженням, які викликають такі підприємства як ВАТ «Добровірська ТЕС», збагачувальна фабрика «Червоноградська», ВАТ «Сокальський завод хімічного волокна» та інші, які викидають у атмосферу майже 50% та скидають у водні джерела 15% від загальної маси викидів стаціонарними джерелами, та містять оксид вуглецю, азот, вуглеводи, сажу, сірчистий ангідрид, важкі метали, фтор та фториди [3].

Проблема патології пародонта у дітей обумовлена як широкою поширеністю захворювань, так і тим фактом, що несвоєчасне їх лікування в дитячому і юнацькому віці призводить згодом до важких незворотних уражень тканин пародонта у дорослому віці. За даними експертів ВООЗ у 80% дитячого населення розпізнаються окремі ознаки або весь комплекс симптомів запалення в пародонті [8, 9].

Безперечним етіологічним фактором виникнення запальних захворювань пародонта у дітей є мікробний, який виконує головну роль у розвитку захворювання [4]. Компоненти зубної бляшки, впливаючи на ясна, призводять до інфільтрації тканин пародонта запальними клітинами – макрофагами, поліморфно-ядерними лейкоцитами, лімфоцитами. Продукти життєдіяльності мікроорганізмів, а також ліпополісахариди їх клітинної стінки здатні активувати синтез і секрецію макрофагами та лейкоцитами широкого спектру молекул, у тому числі цитокіни (IL-1, фактор некрозу пухлин – α (ФНП – α), IL-6) [4, 7]. Відомо, що цитокінам притаманна потужна прозапальна та катаболічна активність, яка призводить

до пошкодження тканин пародонта, особливо при постійному масивному поступленні мікробних антигенів, коли викид медіаторів виходить за межі норми та стає некерованим, індукуючи епітелій, фібробласти і макрофаги до продукції великої кількості цитокінів, які призводять до деградації позаклітинного матриксу [4, 7, 10].

У запальних процесах в тканинах пародонта беруть участь такі біологічні середовища, як ротова рідина і ясенна рідина, а накопичення в них захисних факторів, лейкоцитів, клітин епітелію відображають перебіг запалення у пародонті [8-10]. Вивчення локальних механізмів на рівні слизових оболонок ротової порожнини у дітей з запальними захворюваннями пародонта, що проживають у різних екологічних умовах є актуальним, так як дані по цьому питанню досить розрізнені та не враховують взаємозв'язків між собою багатьох факторів.

Вибраний нами для розгляду комплекс захисних факторів ротової порожнини дозволяє всебічно охарактеризувати механізми, що призводять до розвитку захворювань пародонта і можливості його патогенетичного лікування.

Метою роботи було комплексне вивчення захисних механізмів на рівні слизової оболонки ротової порожнини у здорових дітей і хворих на хронічний катаральний гінгівіт, що проживають у екологічно несприятливих умовах.

Об'єкт та методи дослідження. У роботі представлені результати обстеження 186 дітей, хворих на хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ), що проживають у різних екологічних умовах Львівської області у віці 7-16 років. Діагноз встановлювався на сукупності даних клінічних проявів захворювання, згідно з класифікацією М. Ф. Данилевського. У порівняльному плані і повному методичному об'ємі обстежено 30 практично здорових дітей (контрольна група) з інтактним пародонтом та здоровими або санованими зубами.

При клінічному обстеженні враховували параметри загальноприйнятих проб та індексів (Федорова Ю. А. – Володкиної В. В., РМА, СРІ, проба Шиллера-Писарева). Концентрацію цитокінів у ротовій рідині з'ясовували імуноферментним методом з використанням комерційних наборів «Вектор Бест» (Росія) (IL-1; ФНП- α , IL-6; IL-4) та трансформуючий

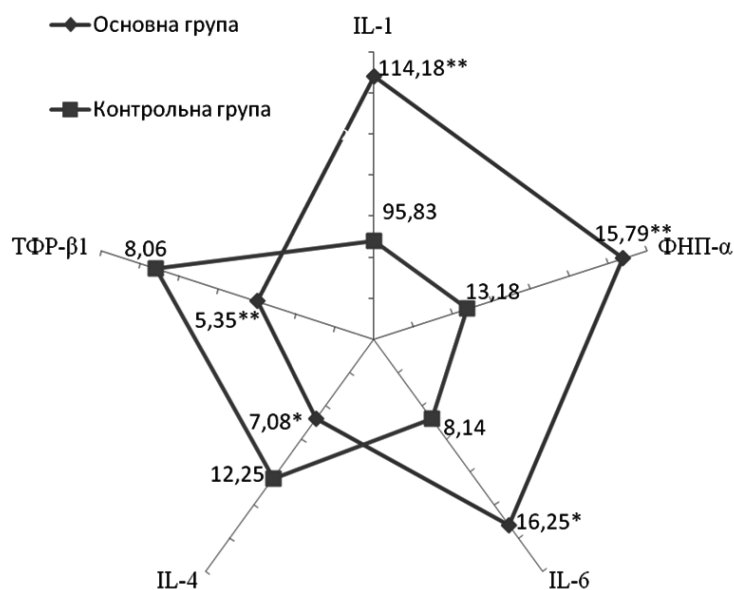


Рис. Рівень вмісту цитокінів у ротовій рідині дітей груп дослідження

Примітка: * – достовірна різниця стосовно даних контрольної групи ($p < 0,05$); ** – достовірна різниця стосовно даних контрольної групи ($p < 0,01$).

фактор росту- β1 (ТФР -β1) за допомогою системи Quantieine (USA) [6].

Математична обробка статистичних даних проводилась методом варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми BMP, орієнтованої на аналіз біомедичних показників [5].

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз рівня вмісту цитокінів у ротовій рідині дітей груп дослідження (рис.) довів, що у хворих на ХКГ, які проживають у різних екологічних умовах Львівської області, з вірогідною різницею спостерігається підвищений вміст прозапальних цитокінів у ротовій рідині на тлі зниження протизапальних факторів локального імунітету стосовно даних дітей з інтактним пародонтом.

Так, у дітей, хворих на ХКГ, концентрація IL-1 була на 19,15%, IL-6 на 99,63%, та ФНП -α на 19,80% вищою стосовно аналогічних значень у групі порівняння. У той же час, з достовірною

різницею ($p < 0,05$) відзначали зниження рівнів протизапальних цитокінів у ротовій рідині дітей, хворих на ХКГ, що проживають у екологічно небезпечних умовах, стосовно даних дітей з інтактним пародонтом. Так, у дітей основної групи досліджували зменшення IL-4 на 42,21% та ТФР-β1 – на 33,62% у порівнянні з отриманими значеннями у дітей контрольної групи.

Порівняльний аналіз рівня вмісту цитокінів у ротовій рідині дітей з ХКГ, залежно від екологічних умов проживання, виявив певні особливості (табл.).

Встановлено, що найнижча концентрація прозапальних цитокінів визначалась у дітей з ХКГ, що проживають в умовно «чистому» місті Львові, однак концентрація по IL-1 була на 9,05%, по IL-6 на 71,25% та по ФНП-α на 7,22% вище на тлі зниження рівнів протизапальних цитокінів у ротовій рідині: IL-4 на 31,6% та ТФР -β1 на 11,54% стосовно даних дітей з інтактним пародонтом.

У дітей, хворих на ХКГ м. Добротвір, які зазнають негативного впливу у результаті діяльності Добротвірської ТЕС [3], концентрація IL-1 на 4,18% ($p < 0,01$) та ФНП-α на 41,64% ($p < 0,01$) перевищувало аналогічні значення у дітей м. Львова. Вміст прозапального IL-6 зі значенням ($14,08 \pm 1,42$ пг/мл) статистично дорівнював даним у дітей з ХКГ м. Львова ($13,94 \pm 1,42$ пг/мл, $p \geq 0,05$). Вміст протизапального цитокіну у ротовій рідині дітей хворих на ХКГ м. Добротвір по IL-4 статистично дорівнював даним у осіб м. Львова ($7,26 \pm 0,61$ пг/мл проти $8,38 \pm 0,62$ пг/мл, $p \geq 0,05$), а по ТФР-β1 був на 12,21% нижчим відповідних значень у дітей м. Львова.

У дітей з ХКГ смт. Соснівка, де спостерігається підвищений вміст фтору у питній воді [3], досліджували збільшення IL-1 на 14,84% ($p < 0,01$), IL-6 на 32,99% ($p < 0,05$), ФНП-α – на 49,48% ($p < 0,01$) при зниженні IL-4 на 18,86% ($p > 0,05$) та ТФР-β1 на 38,85% ($p < 0,01$) стосовно даних дітей м. Львова.

Найбільший дисбаланс цитокінового профілю у ротовій рідині дітей хворих на ХКГ відзначали у проживаючих у м. Червоноград, де визначається комбінований вплив негативних факторів довкілля (підвищений вміст фтору у питній воді, автомагістралі, викиди вугільних шахт) [3]. Так, виявили підвищення вмісту IL-1 – на 17,96% ($p < 0,01$), IL-6 – на 32,35% ($p < 0,05$) та ФНП-α – на 55,42% ($p < 0,01$) при зниженні концентрації IL-4 – на 29,84% ($p < 0,05$) та ТФР -β1 – на 48,39% ($p < 0,01$) стосовно даних дітей м. Львова.

Таблиця

Концентрація цитокінів у ротовій рідині дітей з ХКГ, що проживають у екологічно небезпечних умовах

Концентрація (пг/мл)	Добротвір n= 47	Соснівка n= 46	Червоноград n= 48	Львів n= 45
IL-1	108,88±0,61 $p < 0,01$	120,02±0,62 $p < 0,01$	123,29±0,63 $p < 0,01$	104,51±0,62
IL-6	14,08±1,42 $p > 0,05$	18,54±1,41 $p < 0,05$	18,45±1,42 $p < 0,05$	13,94±1,42
ФНП-α	20,75±0,47 $p < 0,01$	21,90±0,42 $p < 0,01$	22,77±0,46 $p < 0,01$	14,65±0,51
IL-4	7,26±0,61 $p > 0,05$	6,80±0,62 $p > 0,05$	5,88±0,60 $p < 0,05$	8,38±0,62
ТФР-β1	6,26±0,51 $p > 0,05$	4,36±0,52 $p < 0,01$	3,68±0,52 $p < 0,01$	7,13±0,53

Примітка: p- достовірна різниця стосовно даних дітей м. Львова.

Висновки. У дітей, хворих на ХКГ, що проживають у екологічно небезпечних умовах, спостерігається дисбаланс у системі цитокінів: підвищення рівнів IL-1 у ротовій рідині є відповіддю на запалення у тканинах пародонта та початком запуску цитокінового каскаду, який характеризується посиленням як власної продукції, так і синтезом IL-6 та фактора некрозу пухлин (ФНП- α) [1;2]. З урахуванням того, що ТФР- β 1 є одним з основних імуносупресивних факторів, зниження його рівня вказує на дефіцит локальних факторів імунного захисту у дітей, хворих на ХКГ [2; 4]. Враховуючи, що IL-4 блокує спонтанну та індуквану продукцію IL-1, ФНП- α , а також індукує експресію адгезивних молекул на макрофагах і сприяє їх виходу в апоптоз, зниження рівня IL-4 у

ротовій рідині дітей можна трактувати як несприятливий фактор у перебігу хронічного запалення у пародонті [7; 9].

Перспективи подальших досліджень. Виявлення конкретних варіантів імунологічної недостатності за наведеними вище критеріями у дітей хворих на ХКГ, що проживають у екологічно небезпечній місцевості, дає можливість індивідуалізувати та розпрацювати лікувально-профілактичний алгоритм: визначити покази та оптимальний час для його проведення, обрати саме ті лікарські засоби, які сприятимуть усуненню виявлених зрушень та оцінити ефективність проведеної імунокорекції. Це, у свою чергу сприятиме поліпшенню якості лікування дітей, зниженню ризику рецидивів та хронізації захворювання.

Література

1. Безвушко Е. В. Особливості формування патології пародонта у дітей, що проживають у різних екологічних умовах / Е. В. Безвушко // Вісник стоматології. – 2008. – № 2. – С. 97-101.
2. Грузева О. В. Проблеми здоров'я населення, пов'язані з екологічними чинниками / О. В. Грузева // Науковий вісник НМУ ім. О. О. Богомольця. – 2007. – С. 67-68.
3. Довкілля Львівщини: статистичний збірник. – Львів, 2009. – 101 с.
4. Ковальчук Л. В. Иммуноцитокينات и локальная иммунокоррекция / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 4-7
5. Медична статистика / [О. Приходський, А. Голяченко, Л. Морарь, В. Мезенцев]. – Тернопіль : ЛІЛЕЯ, 2000. – 140 с.
6. Посібник з лабораторної імунології / Л. Є. Лаповець, Б. Д. Луцик, Г. Б. Лебедь, В. М. Акімова. – Львів, 2008. – 187с.
7. Чуклин С. Н. Интерлейкины / С. Н. Чуклин, А. А. Переяслов. – Львов : Лига – Преес, 2005. – 481с.
8. Gemmell E. Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases / E. Gemmell, G. J. Seymour // J. Dent. Res. – 2008. – Vol. 77 – P. 16-26.
9. Hart T. C. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis / T. C. Hart, K. C. Kornman // Periodontol 2000. – 1997. – Vol. 14. – P. 202-215.
10. Okaga H. Cytokine expression in periodontal health and disease / H. O. Okaga, S. Murakami // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 2008. – Vol. 9. – P. 248-266.

УДК 616. 314. 17. -008:546. 41

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У ЕКОЛОГІЧНО НЕБЕЗПЕЧНИХ УМОВАХ

Малко Н. В., Безвушко Э. В., Лаповець Л. Є.

Резюме. У 186 дітей з хронічним катаральним гінгівітом, що проживають у екологічно небезпечних умовах та у 30 дітей з інтактним пародонтом проведено імунологічне дослідження слини. У дітей з ХКГ досліджено підвищений вміст прозапальних цитокінів (IL-1; IL-6; ФНП- α) та зниження рівня протизапальних цитокінів (IL-4; ТФР- β 1).

Ключові слова: діти, гінгівіт, цитокіни.

УДК 616. 314. 17. -008:546. 41

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В МЕХАНІЗМАХ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОПАСНЫХ УСЛОВИЯХ

Малко Н. В., Безвушко Э. В., Лаповець Л. Є.

Резюме. У 186 детей с хроническим катаральным гингивитом, проживающих в экологически опасных условиях и у 30 детей с интактным пародонтом проведено иммунологическое исследование слюны. У детей с ХКГ определялось повышенное содержание провоспалительных цитокинов (IL-1; IL-6; ФНП- α) и снижение уровня противовоспалительных цитокинов (IL-4; ТФР- β 1).

Ключевые слова: дети, гингивит, цитокины.

UDC 616. 314. 17. -008:546. 41

The Role of Cytokines in Mechanisms of Development Chronic Catarrhal Gingivitis in Children Living in Ecologically Dangerous Conditions

Malko N. V., Bezvuchko E. V., Lapovets L. E.

Abstract. Research from different countries clearly point to negative impact of unfavorable environmental factors on the health of the child population and testify that in a polluted environment increases general morbidity, increasing numbers of children with chronic pathology morpho-functional abnormalities, decreases the number of healthy children.

The purpose of study was a comprehensive study of defense mechanisms at the level of the oral mucosa in healthy children and patients with chronic catarrhal gingivitis living in ecologically unfavorable conditions.

Materials and research methods. The paper presents the results of examination of 186 children with chronic catarrhal gingivitis (CCG) living in different ecological conditions of Lviv region at the age of 7-16 years. The diagnosis was established on a data set of clinical manifestations of the disease, according to the classification of M. F. Danilevsky. In comparative terms and full methodological volume examined 30 healthy children (control group) with an intact parodontium and healthy or sanitized teeth.

Results of research and their discussion. Comparative analysis of the levels of content cytokines in the oral liquid of children with CCG, depending on the ecological living conditions and revealed certain features.

In children with CCG from the Dobrotvir, who experience a negative impact as a result of Dobrotvirska TPP activity, the concentration of IL-1 by 4,18% ($p < 0,01$) and TNF- α by 41,64% ($p < 0,01$) exceeded those values in children of Lviv. Contents of the proinflammatory IL-6 with the value ($14,08 \pm 1,42$ pg / ml) are statistically equal data in children with CCG from Lviv ($13,94 \pm 1,42$ pg / ml, $p \geq 0,05$). Anti-inflammatory cytokine content in oral liquid of children with CCG from Dobrotvir by IL-4 statistically equal to the data in those Lviv ($7,26 \pm 0,61$ pg / ml vs $8,38 \pm 0,62$ pg / ml, $p \geq 0,05$) and TGF- $\beta 1$ was 12,21% lower than the corresponding values in children of Lviv.

Children with CCG from Sosnivka where there is an increased content of fluorine in drinking water investigated IL-1 increase by 14,84% ($p < 0,01$), IL-6 at 32,99% ($p < 0,05$) and TNF- α – to 49,48% ($p < 0,01$) with a decrease in IL-4 by 18,86% ($p > 0,05$) and TGF- $\beta 1$ to 38,85% ($p < 0,01$) with respect to these children in Lviv.

The greatest imbalance of the cytokine profile in oral liquid of children with CCG noted in living in Chervonograd, which defines the combined impact of negative environmental factors (increased content of fluoride in drinking water, highways, emissions of coal mines). Thus, revealed elevation of IL-1 – by 17,96% ($p < 0,01$), IL-6 – at 32,35% ($p < 0,05$) and TN- α – at 55,42% ($p < 0,01$) with a decrease in the concentration of IL-4 – by 29,84% ($p < 0,05$) and TGF- $\beta 1$ – by 48,39% ($p < 0,01$) with respect to these children of Lviv.

Conclusions. In children with CCG living in ecologically dangerous conditions, there is an imbalance in the cytokine system: increased IL-1 in oral liquid is a response to inflammation in periodontal tissues and the beginning of the launch of the cytokine cascade, which is characterized by an increase of their own products as well as the synthesis of IL-6 and tumor necrosis factor (TNF- α). Given that TGF- $\beta 1$ is one of the major immunosuppressive factors, reducing its level indicates a shortage of local factors of the immune protection in children suffering CCG. Given that IL-4 blocks spontaneous and induced production of IL-1, TNF- α , and also induces the expression of adhesion molecules on macrophages and promote their release into apoptosis, IL-4 reduction in oral liquid of children can be regarded as an adverse factor during chronic inflammation in parodontium.

Key words: children, gingivitis, cytokines.

Рецензент – проф. Ткаченко П. І.

Стаття надійшла 20. 12. 2013 р.