

© Рузін Г. П., Чирік О. І., Калініченко С. В.*
УДК 616.716.4-001.5-089:612.017]-053.81

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ПРИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ*

Рузін Г. П., Чирік О. І., Калініченко С. В.*

Харківський національний медичний університет, м. Харків

*ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», м. Харків

С целью разработки и последующего внедрения в клиническую практику более эффективных методов лечения травматических повреждений челюстно-лицевой области проведено исследование цитокинового профиля у лиц молодого возраста с переломами нижней челюсти. Обследовано 80 человек с травматическими переломами нижней челюсти без сопутствующей соматической патологии, находившихся на лечении в клинике кафедры челюстно-лицевой хирургии ХНМУ: I группа (50 человек) – больные, которые в схеме лечения не получали антибактериальной терапии, II группа (30 человек) – пациенты, которые принимали противомикробные препараты. Установлено, что уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β у лиц с переломами нижней челюсти (как в сыворотке, так и в слюне) был выше в 3,41-5,05 раза ($p < 0,05$) по сравнению с величинами показателей практически здоровых лиц. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови был ниже в 1,15 раза ($p < 0,05$), тогда как в слюне – наоборот, выше, в среднем, в 2,53 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы. Уровень IFN- γ в сыворотке крови лиц с переломами нижней челюсти достоверно не отличался от аналогичных показателей практически здоровых лиц, тогда как в слюне пациентов с переломами было отмечено достоверное повышение уровня этого цитокина, в среднем, в 1,45 раза ($p < 0,05$). Корреляционный анализ цитокинового профиля перед началом лечения выявил сильную прямо пропорциональную зависимость между временем поступления пациентов в стационар и исследованными показателями цитокинового профиля (коэффициент корреляции Спирмена составил от 0,90 до 0,96). Выяснено, что через месяц после проведенной терапии у больных, принимавших антибиотики, уровень цитокинов был достоверно ($p < 0,01$) ниже по сравнению с данными пациентов, которые в схеме лечения не получали противомикробных препаратов. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что антибиотики угнетают синтез про- и противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: переломы нижней челюсти, цитокины, иммунитет, антибактериальные препараты.

Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Харківського національного медичного університету «Діагностика та лікування захворювань органів та тканин щелепно-лицевої ділянки», № державної реєстрації 0113U002274.

Серед ушкоджень лицевого скелету найчастіше зустрічаються переломи нижньої щелепи (НЩ), які складають, за даними вітчизняних та зарубіжних клінік, від 70% до 85% [1-3]. При лікуванні переломів щелепно-лицевої ділянки зазвичай використовують комплексну терапію, що складається з адекватного оперативного втручання і протизапального лікування. Разом з тим, далеко не завжди класичні схеми лікування забезпечують позитивні результати. Нерідко розвиваються ускладнення, хронічний перебіг, оскільки стан неспецифічної резистентності організму та імунітету хворого має велике значення в ефективності лікування [4].

Загальновідомо, що травма, незалежно від вихідного загального стану хворого та рівня його імунореактивності, сама по собі спричиняє несприятливий ефект на діяльність основних регуляторних систем організму, що проявляється складним комплексом розладів і викликає пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунної системи [4-6].

Дисбаланс місцевої і системної імунної реактивності організму проявляється, насамперед, у зміні цитокиново-

го профілю [5]. Дані зміни варіюють залежно від ступеня пошкодження тканин і відображають процеси місцевого запалення та активації імунних механізмів захисту, причому зміни показників в слині не завжди збігаються з динамікою цитокинового профілю в крові [5-7].

При госпіталізації осіб з переломами НЩ, для профілактики виникнення запальних ускладнень, усім хворим назначають комплексну патогенетичну терапію, до складу якої обов'язково входять антибіотики. Проте, публікації останніх років свідчать, що антибактеріальні препарати є потужними імунодепресантами [8-12]. Тобто, на тлі дисбалансу імунореактивності, вони спричиняють додаткове пригнічення імунної системи. Таке навмисне ослаблення захисних сил організму, в свою чергу, може призвести до інфікування плоскості перелому патогенними й умовно-патогенними мікроорганізмами ротової порожнини з подальшим розвитком запальних ускладнень [13, 14].

Згідно даних літератури, визначення концентрації цитокинів дає інформацію про функціональну активність різних типів іммунокомпетентних клітин, розви-

* Цитування при атестації кадрів Рузін Г. П., Чирік О. І., Калініченко С. В.* Цитокиновий статус пацієнтів молодого віку з переломами нижньої щелепи при диференційованому застосуванні антибактеріальної терапії // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 5-6. – С. 56–59.

ток і тяжкість запального процесу, його перехід на системний рівень та надає можливість прогнозувати подальший перебіг захворювання [4-7].

Метою дослідження стало вивчення рівня прозапальних й протизапальних цитокинів в сироватці крові і слині у осіб молодого віку з переломами нижньої щелепи до та після лікування з використанням різних методів патогенетичної терапії.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 80 осіб з травматичними переломами нижньої щелепи, без супутньої соматичної патології, що знаходились на лікуванні в клініці кафедри щелепно-лицевої хірургії ХНМУ: I група (50 осіб) – хворі, які в схемі лікування не отримували антибактеріальну терапію, II група (30 осіб) – пацієнти, що приймали протимікробні препарати. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, які не мали хронічної стоматологічної патології в анамнезі та не отримували будь-якої медикаментозної терапії за місяць до обстеження.

Показники імунітету досліджували до та через місяць після проведення патогенетичної терапії.

Концентрацію інтерлейкіну-1бета (IL-1β), інтерлейкіну-10 (IL-10) та інтерферону-гамма (IFN-γ) визначали за допомогою відповідних імуноферментних тест-систем виробництва ЗАО «Вектор-Бест», (Росія), згідно з інструкціями виробника, з вимірюванням оптичної щільності проб на планшетному фотометрі Bio-Tek ELx800, (США).

Статистична обробка даних здійснювалась у відповідності з правилами рядової і альтернативної варіаційної статистики [15-18]. Для вибірок оцінювалась відповідність емпіричних розподілів нормальному закону (розподілення Гауса) за критеріями Колмогорова-Смірнова, Шапіро-Уїлка та Ліллієфорса. Оскільки розподіл досліджуваних вибірок відрізнявся від нормального, для обробки даних використовували непараметричні критерії: відмінності між двома вибірками оцінювали за критерієм Манна-Уїтні, кореляційні зв'язки – за коефіцієнтом кореляції Спірмена.

Результати обробляли за допомогою персонального комп'ютера із застосуванням комп'ютерних програм Statistika-8, Microsoft Office Excel 2003.

Результати та їх обговорення

Відомо, що слинні залози високо чутливі до дії нервових та гуморальних факторів [4, 14]. Розвиток патологічних змін в ротовій порожнині завжди супроводжується реакцією різних ланок її захисту: появи в порожнині рота осередків хронічної інфекції, зниження реактивності організму, мікробної сенсibiliзації тощо [4, 13, 14].

Цитокіни є регуляторними пептидами, що приймають участь у формуванні та регуляції захисних сил організму. Так, інтерлейкін 1β (IL-1β) запускає реакції запального каскаду, стимулює синтез колагену, відіграє важливу роль у розвитку місцевого запального процесу, приймає участь у формуванні кісткової тканини та є медіатором взаємодії між імунною й нервовою системами. Інтерферон гама (IFN-γ) бере пряму участь у формуванні й розвитку клітинної відповіді (Th1) імунної системи та здійснює регуляторні функції при розвитку гуморальної відповіді (Th2). Зниження здатності клітин продукувати IFN-γ перешкоджає елімінації збудників, що може призводити до розвитку хронічної інфекції. Інтерлейкін 10 (IL-10) має протизапальний й імуносупресивний ефект та викликає «переключення» імунної відповіді з Th1- на Th2-клітини. До того ж, він може пригнічувати протимікробну відповідь на початкових стадіях запалення, проте захищає організм від гіперзапалення й ушкодження тканин [5]. Саме тому поглиблене вивчення ролі цитокинів в процесах життєзабезпечення щільних тканин зубів створює передумови для коректного втручання, як з лікувальною, так і з профілактичною метою.

Дослідження цитокинового профілю у пацієнтів двох основних груп до початку лікування встановило достовірні відміни показників, порівняно з показниками умовно здорових пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1
Цитокиновий профіль у обстежених пацієнтів до лікування, (M±m)

Рівень цитокинів, (пг/мл)		Групи пацієнтів		
		Пацієнти з переломами НЩ, (n=80)	Практично здорові пацієнти, (n=20)	Референс-показники лабораторії
сироватка	IL-1β	9,47±0,86*	1,72±0,58	0-11,2
	IL-10	4,69±0,48*	5,41±0,13	0-31
	IFN-γ	10,61±0,75	12,76±1,89	0-10
слина	IL-1β	7,96±0,76*	2,33±0,59	0-3,5
	IL-10	3,60±0,39*	1,42±0,19	0-5
	IFN-γ	9,06±0,7*	6,26±1,21	0-4

Примітка: * – різниця достовірна між показниками пацієнтів з переломами НЩ і практично здорових осіб (p<0,05).

Згідно отриманих результатів, рівень прозапального цитокіну IL-1β, як в сироватці крові, так і в слині пацієнтів з переломами нижньої щелепи, був достовірно (p<0,05) вище, в середньому, в 3,41-5,05 разів, порівняно з показниками практично здорових осіб. Таке підвищення IL-1β вказує на розвиток місцевого запального процесу, можливо, за рахунок дії стресу та наявності змін проникності стінок капілярів.

Встановлено, що у хворих з переломами рівень IL-10 в сироватці крові був, в середньому, нижче в 1,15 разів (p<0,05), тоді як в слині – навпаки, вище, в середньому, в 2,53 рази (p<0,05), порівняно з показниками контрольної групи. На нашу думку, це пов'язано з початком розвитку запального процесу на

місцевому рівні. Таким чином, за зміною рівня IL-10 в біологічних рідинах пацієнтів можливо прогнозувати перебіг хвороби.

Визначено, що у пацієнтів з переломами НЩ, рівень IFN-γ в сироватці крові достовірно не відрізнявся від показників практично здорових осіб, тоді як в слині осіб з переломами відмічалось достовірне підвищення цього цитокіну, в середньому, в 1,45 разів (p<0,05). Таке збільшення рівня IFN-γ, з нашої точки зору, вказує на активацію місцевих механізмів захисту.

Кореляційний аналіз цитокинового профілю у сироватці крові та слині пацієнтів з переломами НЩ залежно від часу їх надходження до стаціонару виявив сильну прямо пропорційну залежність між добою надхо-

дження пацієнту до стаціонару та рівнями досліджених цитокінів перед початком лікування (коефіцієнт кореляції Спірмена склав від 0,9 до 0,96) (рис. 1).

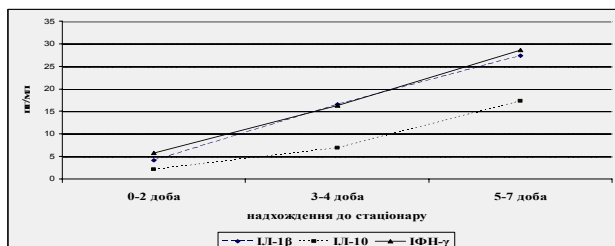


Рис. 1. Кореляційний аналіз цитокінового профілю пацієнтів з переломами НЩ залежно від часу їх надходження до стаціонару.

З'ясовано, що у пацієнтів, на 3-4 добу після травми, рівень ІЛ-1 β підвищувався, в 3,7-4,25 разів ($p < 0,01$), ІЛ-10 – в 3,0-3,25 разів ($p < 0,01$) та ІФН- γ – в 2,7-2,9 разів ($p < 0,01$), порівняно з показниками у перші дві доби після травми. На 5-7 день після травми,

рівень цитокінів підвищувався ще більше: ІЛ-1 β – в 6,3-6,9 разів ($p < 0,01$), ІЛ-10 – в 7,8-8,2 разів ($p < 0,01$), ІФН- γ – в 4,7-5,2 разів ($p < 0,01$). Зазначене вказує на активну імунну відповідь.

Наступна ланка досліджень була присвячена визначенню рівня цитокінів після терапії (з застосуванням та без застосування антибактеріальних препаратів в комплексі проведеного лікування).

Встановлено, що у хворих, які приймали антибіотики, рівень цитокінів був достовірно ($p < 0,01$) нижчим, порівняно з пацієнтами, які в схемі лікування не отримували антибактеріальну терапію. Так, рівень ІЛ-1 β був, в середньому, нижче в 4,4-5,6 разів, рівень ІЛ-10 – в 3,0-3,5 разів, а ІФН- γ – в 6,7-9,7 разів. Тобто, у осіб, які отримували в комплексі терапії протимікробні препарати, відбувалось пригнічення продукції як прозапальних, так і протизапальних цитокінів. Отримані дані свідчать про розвиток дисбалансу в імунній системі пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2
Цитокіновий профіль у обстежених пацієнтів після лікування, (M \pm m)

Клінічні групи хворих	Рівень цитокінів, (пг/мл)					
	ІЛ-1 β		ІЛ-10		ІФН- γ	
	у сліні	у сироватці крові	у сліні	у сироватці крові	у сліні	у сироватці крові
I (n=50)	3,47 \pm 0,13*	3,89 \pm 0,13*	2,92 \pm 0,08*	3,33 \pm 0,08*	3,61 \pm 0,09*	4,16 \pm 0,1*
II (n=30)	0,61 \pm 0,03*	0,88 \pm 0,03*	0,82 \pm 0,03*	1,09 \pm 0,03*	0,37 \pm 0,04*	0,62 \pm 0,05*

Примітка: * – різниця достовірна між показниками групи, ($p < 0,01$).

Таким чином відбувається різке зниження імунореактивності хворих, які приймали протимікробні препарати. Отримані дані підтверджують висновки науковців про те, що антибактеріальні препарати є потужними імунодепресантами [9-11].

У пацієнтів, які не приймали антимікробні засоби, рівень цитокінів знижувався порівняно з показниками до лікування, але більш повільно, ніж у хворих, що отримували антибактеріальні препарати. Так, в середньому, рівень ІЛ-1 β був нижче в 2,2-2,4 рази ($p < 0,05$), рівень ІЛ-10 – в 1,2-1,4 рази ($p < 0,05$), рівень ІФН- γ – в 2,5-2,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідними показниками (рис. 2).

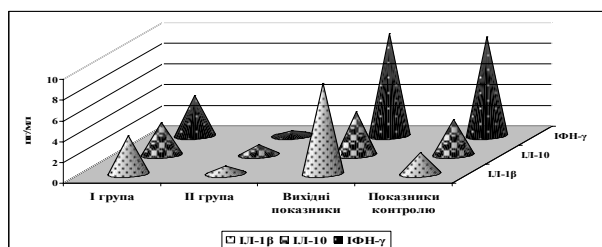


Рис. 2. Цитокіновий профіль у пацієнтів з переломами нижньої щелепи до та після лікування.

Слід зазначити, що у осіб цієї групи, порівняно з відповідними показниками хворих, які отримували протимікробні препарати, рівень цитокінів був достовірно вищим ($p < 0,05$). Це свідчить про захист від розвитку аутоімунних процесів та вказує на подальший сприятливий прогноз перебіг хвороби. Проте, показники цитокінового профілю I клінічної групи не досягали показників контрольної групи (практично здорові особи).

Узагальнюючи отримані результати зазначимо, що у хворих, які в комплексі терапії отримували протимікробні препарати, рівень всіх досліджених цитокінів

був достовірно нижче ($p < 0,01$), порівняно з пацієнтами, що не отримували антибіотики. Це свідчить про пригнічення протимікробними засобами імунітету, що в свою чергу, може обумовлювати додаткове ослаблення захисних сил організму. Тобто, зниження імунореактивності макроорганізму може обумовити не ефективну боротьбу з патогенами, створити умови для формування недостатності локальних і системних механізмів ефективного захисту, що в свою чергу, може стати однією з причин розвитку синдрому вторинної імунної недостатності.

Висновки

1. При дослідженні цитокінового профілю всіх пацієнтів з переломами нижньої щелепи до початку лікування встановлено, що рівень прозапального цитокіну ІЛ-1 β був вище, в середньому, в 3,41-5,05 разів ($p < 0,05$), порівняно з показниками практично здорових осіб.

2. Рівень ІЛ-10 у сироватці крові був, в середньому, нижче в 1,15 разів ($p < 0,05$), тоді як в сліні – навпаки, вище, в середньому, в 2,53 рази ($p < 0,05$), порівняно з показниками контрольної групи.

3. Рівень ІФН- γ у сироватці крові достовірно не відрізнявся від показників практично здорових осіб, тоді як в сліні осіб з переломами було відмічено достовірно підвищення цього цитокіну, в середньому, в 1,45 разів ($p < 0,05$).

4. Кореляційний аналіз цитокінового профілю перед початком лікування виявив сильну прямо пропорційну залежність між добою надходження пацієнту до стаціонару та рівнями цитокінів у сироватці крові та сліні (коефіцієнт кореляції Спірмена склав від 0,9 до 0,96).

5. Встановлено, що у хворих, які приймали антибіотики, рівень цитокінів був достовірно ($p < 0,01$) нижчим, порівняно з пацієнтами, які в схемі лікування не отримували антибактеріальну терапію.

6. Результати досліджень свідчать про те, що антибактеріальні препарати пригнічують синтез про- та протизапальних цитокінів.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення реакцій імунної системи є одним з напрямків у хірургічній стоматології, що сприяє розробці та впровадженню в клінічну практику нових більш ефективних методів діагностики та прогнозування ранніх проявів запальних захворювань.

Література

1. Хирургия: антибиотики, травматизм, переломы, вывихи [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://medicedu.ru/hirurgia/86-antibiotiki-travmatizm.html>
2. Готь, І. М. Сучасні аспекти хірургічного лікування переломів нижньої щелепи [Текст] / І. М. Готь, Я. Е. Варес, Т. А. Філіпська // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 58-61.
3. Берест, Е. Л. Метод прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений переломов нижней челюсти при изолированной и сочетанной челюстно-мозговой травме в эксперименте [Текст] / Е. Л. Берест // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 4 (60). – С. 379-382.
4. Агасян, В. А. Механизмы формирования стрессорного иммунодефицита при переломах нижней челюсти и методы их коррекции [Текст] : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.14 / Владимир Альбертович Агасян ; Московский медико-стоматологический университет. - Москва, 2012. – С. 24.
5. Freidlin, I. S. How the immunogram might be deciphered [Text] / Biology. – 1997. - Vol. 6. – P.25-29.
6. Сергеева, И. Е. Функциональная способность иммунокомпетентных клеток у больных генерализованым пародонтитом, принципы интерпритации результатов исследования [Текст] / И. Е. Сергеева, А. В. Борисенко // Современная стоматология. – 2010. - № 3. – С. 60-64.
7. Оскольский, Г. И. Анализ местного и общего иммунитета при одонтопрепарировании [Текст] / Г. И. Оскольский, А. В. Щеглов // Фундаментальные исследования. – 2012. - № 12. – С. 167-172.
8. Mark, Dustin G. Are Prophylactic Oral Antibiotics Indicated for the Treatment of Intraoral Wounds? [Text] / Dustin G. Mark, Eric J. Granquist // J. Ann Emerg Med. – 2008. - V. 52. P. 368-372.
9. Adalarasan, S. Prophylactic Antibiotics in Maxillofacial Fractures: A Requisite? [Text] / S. Adalarasan, Alexander Mohan, Sanjay Pasupathy // J. Craniofac Surg. – 2010. V. 21. P. – 1009-1011.
10. Rabindra P., Singh. Antimicrobial prophylaxis in open reduction and internal fixation of compound mandibular fractures: a collaborative regional audit of outcome [Text] / Rabindra P. Singh, Lachlan M. Carter, Paul H. Whitfield // British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery/ - 2012. - Accepted 21 August 2012. - P. 4-8.
11. Schaefer, Edward H. Antibiotic Selection for Open Reduction Internal Fixation of Mandible Fractures [Text] / Edward H. Schaefer, Edward J. Caterson // J. Craniofac Surg. – 2013. V. 24. P. – 85-88.
12. Резистентність до протимікробних препаратів: повторення «трагедії» загального надбання [Електронний ресурс] / Режим доступу : http://uphiq.org/service/vooz/vooz_04112010
13. Савичук, Н. О. Превентивна та протирецидивна терапія захворювань слизової оболонки порожнини рота [Текст] / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2011. – № 5. – С. 35-38.
14. Савичук, Н. О. Колонізаційна резистентність порожнини рота [Текст] / Н. О. Савичук // Укр. мед. часопис – 2012. – № 4 (90). – С. 57-63.
15. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с. – ISBN 966-7632-16-4.
16. Боровиков, В. П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows [Текст] / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М. : Филинь, 1998. – 592 с.
17. Прикладная медицинская статистика [Текст] / [под ред. В. М. Зайцева, В. Г. Лифляндского]. – СПб. : СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2000. – 299 с.
18. Гельман, В. Я. Медицинская информатика: практикум [Текст] / В. Я. Гельман. – [2-е изд.]. – СПб. : Питер, 2002. – 480 с.

English version: CYTOKINE PROFILE IN YOUNG PATIENTS WITH MANDIBULAR FRACTURES NOT TREATED WITH ANTIBIOTIC THERAPY*

Ruzin G., Chyryk O., Kalinichenko S.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Institute of Microbiology and Immunology them. Mechnikov National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov

Mandibular fractures are very common among the maxillofacial injuries and occur in 65-90 % cases. The aim of this research is to determine cytokine profiles of young patients with mandibular fractures to introduce more effective medication for maxillofacial injuries into clinical practice. Object and methods of research. 80 patients aged 18-35 years with mandibular fractures with no evidence of concomitant somatic diseases were examined. Patients were divided into two groups: group I (50 patients) not treated with antibiotics and group II (30 patients) treated with antimicrobials. Immunological studies included determination of serum and salivary IL-1 β , IL-10 and IFN- γ levels in patients at admission to hospital and 1 month after discharge. Results. It was determined that levels of proinflammatory cytokine IL-1 β in the patients with mandibular fractures (both in serum and in saliva) were 3.41-5.05 times higher ($p < 0.05$) compared with those of healthy controls. IL-10 levels were 1.15 times lower ($p < 0.05$) in serum, 2.53 times higher ($p < 0.05$) in saliva compared with control group levels. Serum IFN- γ levels in patients with mandibular fractures demonstrated no significant difference from the similar parameters of healthy individuals, whereas salivary levels of this cytokine in the patients with fractures were 1.45 times higher ($p < 0.05$). Correlation analysis of cytokine profile before treatment revealed a strong directly proportional relationship between the hospitalisation time and cytokine profile parameters that were examined (correlation coefficient ranged from 0.90 to 0.96). It has been established that one month after the treatment cytokine levels of the control group patients were significantly ($p < 0.01$) lower compared with those of the patients from the main group. These results show that antibiotics inhibit proinflammatory and anti-inflammatory cytokines synthesis.

Key words: mandibular fractures, cytokines, immunity, antibiotics.

Introduction

Mandibular fractures are the most common among maxillofacial traumatic injuries (65-90 %) [2, 3, 10]. The incidence of post-operative complications is quite high and varies from 11 to 37 % despite constant improvement of complex treatment, development of research techniques and increasing number of drugs [4, 8].

The immune status of a patient with mandibular fractures and its post-operative infection were studied by numerous researchers, since the body nonspecific resistance state and the patient's immunity are important for effectiveness of the treatment [1].

It is well known that in spite of the basic patient's general condition and immune reactivity level, the injury itself causes unfavorable effect on activity of the most of regulatory systems of the body which manifests in complex disorders and induces inhibition of cellular and humoral immunity [1, 7, 11].

The imbalance of local and system immune reactivity is manifested first of all in changing cytokine profile [7, 11]. These changes range depending on the extent of tissue damage and reflect the processes of local inflammation and activation of immune protection mechanisms, and changes in saliva and in blood do not always coincide with each other [5].

Current routine medication treatment of patients with mandibular fractures is a drug complex which includes preventive antibiotics regardless of age of the patient, presence of systemic diseases, interval between the moment of fracture and start of treatment, etc. However, recent publications give evidence of potent immune suppressive properties of antibiotics [9, 12]. That is, against the imbalanced immune reactivity, they suppress additionally the immune system. This intentional weakening

of the body's defense, in turn, can cause infection of the fracture fissure with oral cavity pathogenic and opportunistic microorganisms resulting in the further development of inflammatory complications [6].

According to the literature, cytokines concentration level provides information on functional activity of different immunocompetent cells types, development and severity of inflammatory process, its switching to a level of the system and allows to predict the course of the disease [1, 5, 7, 11].

The aim of this research is to determine cytokine profiles in the young patients with mandibular fractures to introduce more effective medication for maxillofacial injuries into clinical practice.

Object and methods of research

80 patients aged 18-35 years with mandibular fractures with no evidence of concomitant somatic diseases were examined. Patients were divided into two groups: group I (50 patients) not treated with antibiotics and group II (30 patients) treated with antimicrobials. Control group consisted of 20 healthy individuals with no chronic diseases in history and not treated with any drug therapy one month prior to the research.

Immunological studies included determination of serum and salivary IL-1 β , IL-10 and IFN- γ levels in patients at admission to hospital and 1 month after discharge.

Statistical analysis of data was carried out according to the rules of ordinary and alternative variation statistics.

Results and discussion

It is known that salivary glands are highly sensitive to neural and humoral factors. Development of pathological changes in oral cavity are always accompanied by a response of various parts of its defense: emergence of oral

* To cite this English version: Ruzin G., Chyryk O., Kalinichenko S. Cytokine profile in young patients with mandibular fractures not treated with antibiotic therapy // *Problemy ekologii ta medytsyny*. - 2013. - Vol 17, № 5-6. - P. 60-62.

foci of chronic infection, decreased reactivity, microbial sensitization, etc. [1, 5, 6].

Cytokines are regulatory peptides that are involved in formation and regulation of the body's defenses. Thus, interleukin 1 β (IL-1 β) launches an inflammatory response cascade, stimulates collagen synthesis, plays an important role in local inflammatory process, is involved in the formation of osseous tissue and mediates interactions of immune and nervous systems. Interferon gamma (IFN- γ) is involved directly in the formation and development of cellular immune response (Th1) and performs regulatory functions in development of humoral response (Th2). De-

creased cellular ability to produce IFN- γ prevents elimination of pathogens which can lead to chronic infection. Interleukin 10 (IL-10) has anti-inflammatory and immunosuppressive effects and causes Th1- to Th2-cellular "shift" in immune response. In addition, it can inhibit antimicrobial response at early stages of inflammation, but it protects the body from hyperinflammation and tissue damage [11].

Study of cytokine profile in patients of two main groups before treatment allowed to determine values of significant differences compared with those in relatively healthy patients (Table 1).

Table 1
Cytokine profile in patients of two main groups before treatment (M \pm m)

Cytokine level (pg/ml)		Group of patients		
		Patients with mandibular fractures (n=80)	Relatively healthy patients (n=20)	Reference laboratory index
serum	IL-1 β	9,47 \pm 0,86*	1,72 \pm 0,58	0-11,2
	IL-10	4,69 \pm 0,48*	5,41 \pm 0,13	0-31
	IFN- γ	10,61 \pm 0,75	12,76 \pm 1,89	0-10
saliva	IL-1 β	7,96 \pm 0,76*	2,33 \pm 0,59	0-3,5
	IL-10	3,60 \pm 0,39*	1,42 \pm 0,19	0-5
	IFN- γ	9,06 \pm 0,70*	6,26 \pm 1,21	0-4

Note: * – significant difference between the indicators of patients with mandibular fractures and healthy individuals (p<0,05).

According to the results, levels of proinflammatory cytokine IL-1 β , both in serum and saliva of the patients with mandibular fractures were significantly (p<0.05) higher (3.41-5.05 times the average) compared with those of healthy individuals. These elevated IL-1 β levels indicate the development of local inflammatory process, possibly by action of stress and modification of permeability of capillary walls in the area of fracture.

It was established that in patients with fractures serum IL-10 level was on average 1.15 times lower (p<0.05), whereas in saliva – vice versa, higher, on average, 2.53 times (p<0.05) compared with those in the control group. In our opinion, this is an evidence of the beginning of the local inflammatory process. Thus, changed IL-10 level in biological fluids of the patients may predict disease.

It was determined that IFN- γ serum levels in the patients with mandibular fractures did not differ significantly from those of healthy individuals, whereas a significant (on average, 1.45 times) increase of this cytokine salivary level, (p<0.05), was observed in the patients with fractures compared to the controls. This elevation of IFN- γ values, in our view, indicates the activation of local protection mechanisms.

Correlation analysis of cytokine profile in serum and saliva of the patients with mandibular fractures, depending on the time of their admission to hospital showed a strong proportional correlation between the day of hospitalisation and their cytokine levels before treatment (Spearman correlation coefficient ranged from 0.90 to 0.96) (Fig. 1).

It was found that patients at day 3-4 after injury develop 3.70-4.25-fold increase in IL-1 β levels (p<0.01), 3.00-3.25 times increase in IL-10 (p<0.01) and 2.7-2.9

times increase in IFN- γ levels (p<0.01) compared with those identified in the first two days after injury. 5-7 days after injury, cytokine levels increased even more: 6.3-6.9-fold IL-1 β level increase (p<0.01), 7.8-8.2 times in IL-10 (p<0.01), and 4.7-5.2 in IFN- γ values (p<0.01). The above mentioned indicates an active immune response.

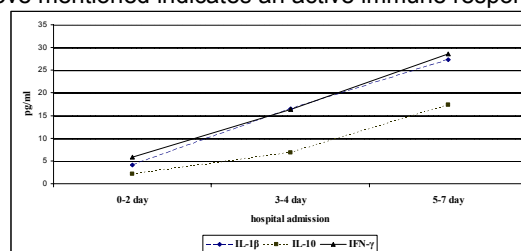


Fig. 1. Correlation analysis of cytokine profile in patients with mandibular fractures, depending on the time of their admission to hospital.

Next research link was to determine the level of cytokines after treatment (with and with no antimicrobials in the treatment combination).

It was found that the levels of cytokines in the patients treated with antibiotics were significantly (p<0.01) lower compared with those in the patients with no antibiotic therapy in the treatment scheme. Thus, IL-1 β levels were, on average, 4.4-5.6 times lower, IL-10 values – 3.0-3.5 times, and IFN- γ – 6.7-9.7 times lower. It shows the inhibition in production of proinflammatory as well as anti-inflammatory cytokines in those treated with antimicrobials. These figures suggest the development of an imbalance in immune system of the patients (Table 2).

Table 2
Cytokine profile in patients studied after treatment (M \pm m)

The clinical group of patients	Cytokine level (pg/ml)					
	IL-1 β		IL-10		IFN- γ	
	saliva	serum	saliva	serum	saliva	serum
I (n=11)	3,03 \pm 0,11*	3,5 \pm 0,12*	2,82 \pm 0,11*	3,27 \pm 0,13*	3,32 \pm 0,10*	3,83 \pm 0,10*
II (n=6)	0,63 \pm 0,11*	0,89 \pm 0,10*	0,87 \pm 0,09*	1,18 \pm 0,12*	0,27 \pm 0,06*	0,52 \pm 0,07*

Note: * – significant difference between the indicators of groups (p<0,01).

Thus, there is a sharp decline in immune reactivity of the patients treated with antimicrobials. These data confirm the research findings concerning potent immunosuppressive effect of antibiotics [9, 12].

In the patients not treated with antimicrobials cytokine levels decreased comparatively with the values before treatment, but more slowly than in the patients treated with antibiotics. Thus, on average, IL-1 β levels were 2.2-2.4 times lower ($p < 0.05$), IL-10 – 1.2-1.4 times ($p < 0.05$), IFN- γ levels – 2.5-2.6 times lower ($p < 0.05$) compared with the baseline data (Fig. 2).

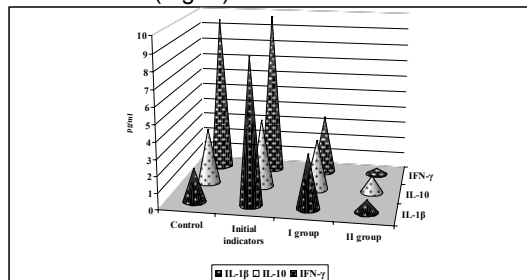


Fig. 2. Cytokine profile in patients with mandibular fractures before and after treatment.

The levels of cytokines in the patients of this group were significantly higher ($p < 0.05$) as to those treated with antimicrobial drugs. This is an evidence of protection against the development of autoimmune processes and suggests the further favorable prognosis of the disease. However, the cytokine profile values obtained in the patients of clinical group I did not reach the figures of the controls (practically healthy individuals).

Summarizing the results, we note that the patients received antimicrobials in combination therapy demonstrated significantly lower levels of all investigated cytokines ($p < 0.01$) compared to the patients not treated with antibiotics. It indicates inhibition of immunity by antimicrobials, which in turn, may additionally weaken defenses. That is, the reduction in macroorganism immune reactivity may make inefficient fighting against pathogens, create the conditions for failure of local and systemic mechanisms of effective protection, which in turn may be one of the causes of secondary immune deficiency syndrome.

Conclusions

1. Study of cytokine profile in all patients with mandibular fractures before treatment found that levels of proinflammatory cytokine IL-1 β were, on average, 3.41-5.05 times higher ($p < 0.05$) compared with those of healthy controls.

2. IL-10 levels were in serum, on average, 1.15 times lower ($p < 0.05$), whereas in saliva – vice versa, on average, 2.53 times higher ($p < 0.05$) compared with those data of the control group.

3. IFN- γ levels in serum did not differ significantly from those of healthy individuals, whereas in saliva of the patients with fractures a significant (1.45 times) increase of this cytokine values, on average, ($p < 0.05$) was observed.

4. Correlation analysis of cytokine profile before treatment showed a strong direct proportional relationship between the day of hospitalisation and cytokine levels in serum and saliva (Spearman correlation coefficient ranged from 0.90 to 0.96).

5. Levels of cytokines were significantly ($p < 0.01$) lower in the patients treated with antibiotics versus the patients treated with no antibiotics.

6. The results of studies indicate that antibiotics inhibit the synthesis of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Literature

- Chirurgiya: antibiotiki, travmatizm, perelomy, vyvichi [Elektronnyy resurs] / Rezhim dostupa: <http://medicedu.ru/hirurgia/86-antibiotiki-travmatizm.html>
- Got', I. M. Suchasni aspekti chirurgichnogo likuvannya perelomiv nizhn'oi schelepi [Tekst] / I. M. Got', Ya. E. Vares, T. A. Filips'ka // Ukraïns'kiy medichniy al'manach. – 2008. – T. 11, № 6. – S. 58-61.
- Berest, E. L. Metod prognozovaniya gnoynovospalitel'nykh oslozhneniy perelomov nizhney chelyusti pri izolirovannoy i sochetannoy chelyustno-mozgovoy travme v eksperimente [Tekst] / E. L. Berest // Tavricheskiy mediko-biologicheskij vesnik. – 2012. – T. 15, № 4 (60). – S. 379-382.
- Agasyan, V. A. Mechanizmy formirovaniya stressornogo immunodefizita pri perelomach nizhney chelyusti i metody ich korrekzii [Tekst] : avtoref. dis. kand. med. nauk : 14.01.14 / Vladimir Al'bertovich Agasyan ; Moskovskiy mediko-stomatologicheskij universitet. - Mo-skva, 2012. – S. 24.
- Freidlin, I. S. How the immunogram might be deciphered [Text] / Biology. – 1997. - Vol. 6. – P.25-29.
- Sergeeva, I. E. Funkcional'naya sposobnost' immunokompetentnykh kletok u bol'nykh generalizovanim parodontitom. prinzipy interpretazii rezul'tatov is-sledovaniya [Tekst] / I. E. Sergeeva, A. V. Borisenko // Sovremennaya stomatologiya. – 2010. - № 3. – S. 60-64.
- Oskol'skiy, G. I. Analiz mestnogo i obschego immuni-teta pri odontopreparirovani [Tekst] / G. I. Oskol'skiy, A. V. Scheglov // Fundamental'nye is-sledovaniya. – 2012. - № 12. – S. 167-172.
- Mark, Dustin G. Are Prophylactic Oral Antibiotics Indicated for the Treatment of Intraoral Wounds? [Text] / Dustin G. Mark, Eric J. Granquist // J. Ann Emerg Med. – 2008. - V. 52. P. 368-372.
- Adalarasan, S. Prophylactic Antibiotics in Maxillofacial Fractures: A Requisite? [Text] / S. Adalarasan, Alexander Mohan, Sanjay Pasupathy // J. Craniofac Surg. – 2010. V. 21. P. – 1009-1011.
- Rabindra P., Singh. Antimicrobial prophylaxis in open reduction and internal fixation of compound mandibular fractures: a collaborative regional audit of outcome [Text] / Rabindra P. Singh, Lachlan M. Carter, Paul H. Whitfield // British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery/ - 2012. - Accepted 21 August 2012. - P. 4-8.
- Schaefer, Edward H. Antibiotic Selection for Open Reduction Internal Fixation of Mandible Fractures [Text] / Edward H. Schaefer, Edward J. Caterson // J. Craniofac Surg. – 2013. V. 24. P. – 85-88.
- Rezistentnist' do protimikrobnich preparativ: povtorenniya «tragedii» zagal'nogo nadbannya [Elektronniy resurs] / Rezhim dostupu : http://uphiq.org/service/vooz/vooz_04112010
- Savichuk, N. O. Preventivna ta protirezidivna terapiya zachvoryuvan' slizivoi obolonki porozhnini rota [Tekst] / N. O. Savichuk // Sovremennaya stomatologiya. – 2011. – № 5. – S. 35-38.
- Savichuk, N. O. Kolonizaziyna rezistentnist' porozhnini rota [Tekst] / N. O. Savichuk // Ukr. med. chasopis – 2012. – № 4 (90). – S. 57-63.
- Lapach, S. N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyach s ispol'zovaniem Excel [Tekst] / S. N. Lapach, A. V. Chubenko, P. N. Babich. – K.: Morion, 2000. – 320 s. – ISBN 966-7632-16-4.
- Borovikov, V. P. Statistica. Statisticheskiy analiz i obrabotka dannykh v srede Windows [Tekst] / V. P. Borovikov, I. P. Borovikov. – M. : Filin', 1998. – 592 s.
- Prikladnaya medizinskaya statistika [Tekst] / [pod red. V. M. Zayzeva, V. G. Lifyandskogo]. – SPb. : SPbGMA im. I. I. Mechnikova, 2000. – 299 s.
- Gel'man, V. Ya. Medizinskaya informatika: praktikum [Tekst] / V. Ya. Gel'man. – [2-e izd.]. – SPb. : Piter, 2002. – 480 s.

Матеріал надійшов до редакції 4.12.2013 р.