

# ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ВТОРИЧНЫХ И ОСТАТОЧНЫХ ДЕФЕКТАХ, ДЕФОРМАЦИЯХ НЕБА ПОСЛЕ УРАНОПЛАСТИКИ У ДЕТЕЙ ПРИ МЕСТНЫХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ

З.К. Хакимова, Х.Х. Исамжонов

Андижанский государственный медицинский институт

## **Аннотация**

Оказание квалифицированной помощи пациентам с врожденной расщелиной верхней губы и неба (ВРГН), сопровождающимся зубочелюстными аномалиями и деформациями носа является одной из сложнейших задач современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. результаты уранопластики во многом зависят от полноценности восстановления анатомии неба и в правильном положении патологически измененных мышц мягкого неба, обеспечивающих небно-глоточное замыкание.

Проведенный нами ретроспективный анализ историй болезни пациентов с вторичными (ВД) и остаточными дефектами (ОД) неба у детей с ВРГН показывает, что они имеют своеобразную клиническую картину.

Механизм действия глюкокортикоидов заключается в ингибции транскрипции определенных генов или в подавлении активации NF-κB. Глюкокортикоиды ингибируют синтез провоспалительных цитокинов, в частности IL-1, а также экспрессию ростовых факторов TGF-β и их рецепторов, что отражается в замедлении созревания грануляционной ткани, который индуцирует синтез KGF фибробластам. Фактор некроза опухоли (TNF-α), продуцируемый макрофагами, является провоспалительным цитокином и играет роль в синтезе коллагена.

*Ключевые слова:* уранопластика, реабилитация, небо, цитокиновый статус, ротовая жидкость.

# IKKILAMCHI VA QOLDIQ NUQSONLARDA SITOKIN HOLATI, MAHALLIY VA PATOGENETIK O'ZGARISHLAR BILAN BOLALARDA URANOPLASTIKADAN KEYIN TANGLAY DEFORMATSIYALARI O'ZIGA HOSLIGI

Z.Q. Hakimova, H.X. Isamjonov

Andijon davlat tibbiyot instituti

## **Annotatsiya**

Dentoalveolyar anomaliyalar va burun deformatsiyalari bilan kechadigan yuqori lab va tanglayning tug'ma yorig'i (YuTYQ) bo'lgan bemorlarga malakali yordam ko'rsatish zamonaviy stomatologiya va yuz-yuz jarrohligining eng qiyin vazifalaridan biridir. uranoplastika natijalari ko'p jihatdan tanglay anatomiyasini tiklashning foydaliligiga va palatofaringeal yopilishni ta'minlaydigan patologik o'zgargan yumshoq tanglay mushaklarining to'g'ri holatiga bog'liq.

YuTYQ bilan og'rigan bolalarda ikkilamchi (IQ) va qoldiq tanglay nuqsonlari (QN) bo'lgan bemorlarning kasallik tarixini retrospektiv tahlil qilishimiz ularning o'ziga xos klinik ko'rinishga ega ekanligini ko'rsatadi.

Glyukokortikoidlarning ta'sir qilish mexanizmi ma'lum genlarning transkripsiyasini inhibe qilish yoki NF-kB faollashuvini inhibe qilishdir. Glyukokortikoidlar yallig'lanishga qarshi sitokinlar, xususan IL-1 sintezini, shuningdek TGF-P o'sish omillari va ularning retseptorlarining ifodasini inhibe qiladi, bu granulyatsiya to'qimalarining pishib etishining sekinlashuvida aks etadi.

*Kalit so'zlar: uranoplastika, rehabilitatsiya, tanglay, sitokin holati, og'iz suyuqligi.*

## CYTOKINE STATUS IN SECONDARY AND RESIDUAL DEFECTS, DEFORMITIES OF THE PALATE AFTER URANOPLASTY IN CHILDREN WITH LOCAL AND PATHOGENETIC CHANGES

Z.K. Khakimova, H.H. Isamjonov  
Andijan State Medical Institute

### Abstract

Providing qualified care to patients with congenital cleft of the upper lip and palate (CULP), accompanied by dental anomalies and deformities of the nose is one of the most difficult tasks of modern dentistry and maxillofacial surgery. The results of uranoplasty largely depend on the usefulness of restoring the anatomy of the palate and in the correct position of the pathologically altered muscles of the soft palate, providing palatopharyngeal closure.

Our retrospective analysis of the medical histories of patients with secondary (SD) and residual defects (RD) of the palate in children with VGN shows that they have a peculiar clinical picture.

The mechanism of action of glucocorticoids is to inhibit the transcription of certain genes or to suppress the activation of NF-kB. Glucocorticoids inhibit the synthesis of proinflammatory cytokines, in particular IL-1, as well as the expression of growth factors TGF-P and their receptors, which is reflected in a slowdown in the maturation of granulation tissue.

*Keywords: uranoplasty, rehabilitation, palate, cytokine condition, oral fluid.*

**Введение.** Оказание квалифицированной помощи пациентам с врожденной расщелиной верхней губы и неба (ВРГН), сопровождающимися зубочелюстными аномалиями и деформациями носа является одной из сложнейших задач современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. По данным различных авторов осложнения после реконструктивных операций составляют от 8 до 32% [4, 5, 8, 13, 14]. При данной патологии качество послеоперационного рубца зависит от общего состояния организма, характера заболевания, опыта хирурга, вида шов-

ного материала и множества других факторов. Любое оперативное вмешательство в зубо-челюстной системе вызывает нарушения микроциркуляции, а также кровообращении тканей вокруг раны, что приводит воспалительной реакции. Даже при первичном заживлении раны, сопровождающемся снижением кровоснабжения, рубец формируется и созревает медленнее, а качество его хуже. Интерес к проблеме заживления послеоперационных ран объясняется тем, что ведущую роль в течении любого раневого процесса играет воспаление, которое определяет путь, по которому пойдет заживление раны. Учитывая медико-социальную значимость проблемы заживления послеоперационных ран тканей челюстно-лицевой области, разработка методов, направленных на оптимизацию процесса заживления послеоперационных ран, уменьшение количества осложнений и улучшение внешнего вида рубцов, остается актуальной проблемой хирургической стоматологии. В последнее время доказано, что одним из факторов, влияющих на заживление ран, является клеточное взаимодействие и адекватная работа клеток и цитокинов. Следовательно, регенерация тканей ротовой полости зависит от адекватной клеточной кооперации. Немаловажную роль в развитии рубцов играют факторы роста. Факторы роста представляют собой полипептиды, которые выделяют различные активированные клетки в месте повреждения. Они стимулируют клеточную пролиферацию и хемоаттракцию новых клеток. Многообразие клинических проявлений после проведения различных видов и методик уранопластики, в частности возникающие вторичные (ВД) (послеоперационные) и остаточные дефекты (ОД) неба у детей, а также трудности лечения их, делают актуальными и необходимыми дальнейшее изучение их патогенеза и совершенствование способов лечения.

**Целью** наших исследований явилось – оценить состояние местного цитокинового статуса и его патогенетическое значение при вторичных и остаточных дефектах деформации неба после уранопластики у детей.

**Материал и методы исследования.** Для выяснения частоты, локализации и механизмов развития вторичных и остаточных дефектов неба в связи с применением различных методик уранопластики нами изучены 92 архивных историй болезни детей с ВРГН, находившихся на лечение в отделении детской хирургической стоматологии Андижанской областной больницы в период с 2010-2019 гг. и отделении детской челюстно-лицевой хирургии клинике Ташкентского государственного стоматологического института в период с 2010-2019 гг. Для систематизации остаточных и вторичных дефектов и деформаций верхней губы, альвеолярного отростка и неба использовали классификацию Е.Н. Самара (1977, 1981), где автор выделяет следующие формы: дефекты твердого, твердого и мягкого, мягкого, соединенные дефекты. По размеру дефекты могут быть: малые (до 1 см), средние (до 2 см), крупные (более 2 см).

Как известно, результаты уранопластики во многом зависят от полноценности восстановления анатомии неба и в правильном положении патологически измененных мышц мягкого неба, обеспечивающих небно-глоточное замыкание. Проведенный нами ретроспективный анализ историй болезни пациентов с вторичными (ВД) и остаточными дефектами (ОД) неба у детей с ВРГН показывает, что они имеют своеобразную клиническую картину. Клиническая картина ВД и ОД неба после уранопластики во многом зависит от формы расщелины и метода уранопластики при этом ВД и ОД неба имеют наиболее часто встречаемые излюбленные локализации: располагались по ходу бывшей расщелины, имели различную форму и величину - от 3 до 22 мм. Наиболее частой осложнением уранопластики является расхождение швов (ВД) на границе твердого и мягкого неба 18,5%. ВД этой локализации, как правило, раз-

виваются из-за анатомических особенностей расщелины и технических погрешностей операции. Результаты ретроспективного анализа историй болезни установлено, что 41 (87,2%) больных в дооперационном периоде имели тяжелый соматический фон - по назначению педиатра в течение нескольких месяцев получали антианемическое лечение, часто проводилась противовоспалительная медикаментозная терапия и несколько отставали в физическом развитии от сверстников. Следовательно, вторичные и остаточные дефекты, а также деформации неба, нередко являются результатам неполноценного обследования и лечения больного в дооперационном и послеоперационном периодах. Для исследования состояния местного иммунитета у детей с вторичными и остаточными дефектами деформации неба после уранопластики нами были отобраны пациенты после постановки диагноза в зависимости от результата первичной уранопластики и распределены на следующие группы: 1-группу (n=24) составили дети без местных осложнений после уранопластики; 2-группу (n=38) - дети с ВД и ОД неба после уранопластики и 3 группу (n=30)-группа сравнения, дети без патологии зубочелюстной системы. Все исследования проводились в рамках информированного согласия. Цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , TFR-R, определяли методом иммуноферментного анализа, используя наборы фирмы «HUMAN». Цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , относящиеся к группе доиммунного воспаления или первичные провоспалительные цитокины. Ко вторичным провоспалительным цитокинам относятся хемокины - это большая группа, включающая более 50 протеинов. В нашем исследовании эта группа представлена ИЛ-8. Противовоспалительные цитокины: TFR-R. Для работы применялись статистические методы описательной статистики, корреляционного анализа, установления достоверности разницы между данными в основной и контрольной группах на основе расчета критерия Стьюдента. Данные в тексте и таблицах приведены в виде

$M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения). За достоверные принимались результаты с уровнем значимости  $<0,05$  (95% доверительный интервал).

**Результаты исследований и их обсуждение.** Как известно, в любой фазе хирургического вмешательства возможно затяжное течение заживления раневого процесса с вялым ростом грануляций и замедленной эпителизацией. Замедление заживления ран происходит при снижении показателей иммунитета, например, вызванном длительным увеличением уровня стероидных гормонов. Использование в ранней послеоперационной периоде глюкокортикоидов (ГК) вызывают значительное снижение количества и функций иммунокомпетентных клеток, ингибирование ангиогенеза, пролиферации фибробластов и синтеза компонентов внеклеточного матрикса. В данной ситуации ГК снижают нормальную экспрессию провоспалительных цитокинов, которая необходима при заживлении раны. Механизм действия глюкокортикоидов заключается в ингибировании транскрипции определенных генов или в подавлении активации NF- $\kappa$ B. Глюкокортикоиды ингибируют синтез провоспалительных цитокинов, в частности IL-1, а также экспрессию ростовых факторов TGF- $\beta$  и их рецепторов, что отражается в замедлении созревания грануляционной ткани, который индуцирует синтез KGF фибробластам. Фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), продуцируемый макрофагами, является провоспалительным цитокином и играет роль в синтезе коллагена. Все это приводит к снижению реэпителизации ран.

Учитывая, что у детей с вторичными и остаточными дефектами и деформациями неба после уранопластики в этой области отмечаются активация целого ряда иммунологических механизмов, направленных на предотвращение генерализации патологического процесса, мы изучали местный и общий цитокиновый профиль у данного контингента детей с целью определения их значения в его течении. Информативными на наш

взгляд, являются исследования цитокинов в ротовой жидкости и сыворотке, что позволяет оценить системную реакцию организма при наличии патологического процесса в тканях ротовой полости.

Таблица №1

**Цитокиновый профиль сыворотки крови и ротовой жидкости у детей с вторичными и остаточными дефектами и деформациями неба после уранопластики**

Показатель	I- группа (n=24)	II- группа (n=38)	III- группа (n=30)
Сыворотка крови			
ИЛ-1, пг/мл	8,81±0,61*	6,85±0,54	5,29±0,38
ИЛ-6, пг/мл	9,87±0,72*	5,34±0,41	4,05±0,31
ИЛ-8, пг/мл	6,28±0,53*	2,60±0,24	1,74±0,13
ТНФ-а, пг/мл	20,99±1,28*	2,45±0,22	1,89±0,15
ТФР-р, пг/мл	4,96±0,35*	4,01±0,26	3,71±0,26
Ротовая жидкость			
ИЛ-1, пг/мл	25,12±2,52*	120,05±9,62	139,72±20,05
ИЛ-6, пг/мл	22,59±7,93*	55,86±4,03	41,58±3,69
ИЛ-8, пг/мл	16,94±9,98*	47,55±3,31	39,87±3,53
ТНФ -а, пг/мл	0,29±6,07*	2,02±6,84	1,54±0,11
ТФР-р, пг/мл	1,54±0,37*	2,82±0,36	3,68±0,27

Примечание: \*- достоверность различий  $P < 0,05$  относительно групп сравнения

Как видно из представленных результатов исследований (таблица 1), в результате снижения микробной нагрузки у обследуемых детей происходят изменения цитокинового профиля сыворотки крови, которые трудно интерпретировать, но с точки зрения их функционального значения остаются достаточно высокими ИЛ-1,6,8, ТНФ-а, то есть все провоспалительные цитокины, а также ТФР-Р, который необходим для индукции процессов регенерации, активации фибробластов - клеток, которые являются продуцентами коллагена, эластина, протеогликанов.

При этом ТФР-Р способствует росту кровеносных сосудов при репаративной регенерации. В отношении иммунного ответа в целом ТФР-Р проявляет себя как иммуносупрессор. Важность ТФР-Р подтверждает тот факт, что он один из трех цитокинов, который всегда определяется в сыворотке крови. Возможно, это связано с тем, что в организме всегда идут параллельно процессы гибели клеток и их восстановления.

Интересно, что концентрация ИЛ-1Р была достоверно ниже в ротовой жидкости у детей с дефектами. Возможно, это связано с истощением цитокина в связи с длительно протекающим хроническим воспалительным процессом. Это предположение косвенно подтверждается тем, что применение противомикробной терапии, вследствие которой снижается микробная нагрузка и, следовательно, снижается воспалительный потенциал, достоверно не повышает уровень ИЛ-1Р, а наоборот, снижает. Объяснение выявленным результатам исследования заключается в том, что *Porphyromonas gingivalis* приводит к уменьшению продукции ИЛ-1Р [3]. Известно, что ИЛ-10, является мощным ингибитором макрофагов и их антиген представляющей функции, а также угнетает продукцию цитокинов активных Т-лимфоцитов, а именно они синтезируют ТФР-Р, один из основных участников регенерации. Оказалось, что уровень сывороточного TNF достоверно повышено, тогда как в ротовой жидкости достоверно снижено. TNF участвует в формировании очага местного воспаления, создавая барьеры, способные сохранить локализацию патогена, а также индуцирует синтез ИЛ-1 и ИЛ-6, основных участников полноценного ответа острой фазы, который необходим для адекватного течения всех этапов воспаления и их полноценной регенерации.

Представленные результаты исследований указывают, что в ротовой жидкости и сыворотке крови у обследуемых детей происходят разнонаправленные изменения концентрации провоспалительных цитокинов и факторов роста. При этом, имеется явная связь между системным



цитокиновым профилем и процессом заживления ран у детей с вторичными и остаточными дефектами и деформациями неба после уранопластики. Полученные результаты исследований, с одной стороны указывают на значения цитокинов при заживлении ран, что вызывает большой интерес исследователей, с другой основными причинами уменьшение эпителизации и замедленного заживления ран, а также снижение репаративных процессов у детей с вторичными и остаточными дефектами и деформациями неба после уранопластики. Выявленный факт видимо обусловлено снижением продукции IL-1 в раневой поверхности на фоне использования глюкокортикоидов в ранней после операционной периоде. Следовательно, можно сделать вывод, что нарушения продукции цитокинов, особенно ИЛ-1 в раневой поверхности являются одной из причин осложненного течения заживления ран у детей с вторичными и остаточными дефектами и деформациями неба после уранопластики.

#### Использованная литература:

1. Блатун Л. А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения // Consilium medicum. Хирургия. 2007. № 1. Прил. № 1. С. 9-16.
2. Бессонов С.Н. (2007). Хирургическое лечение врожденных и вторичных деформаций лица при расщелинах верхней губы и неба: Дис... д-ра мед. наук. Смоленск, 2007. - 172 с.
3. Дусмухамедов М.З., Д.М. Дусмухаммедов, З.К. Хакмова, А.А. Абдукаюмов, Ж.А. Ризаев, Клинико-диагностическая значимость передней активной риноаметрии у детей с врожденной расщелиной губы и нёба.// Весник проблем биологии и медицины;№4; том 1(153),2019 год, стр 193-198
4. Дусмухамедов М.З., Д.М. Дусмухаммедов, З.К. Хакмова, О.Ё. Сайфутдинхуджаева Современные аспекты нёбно-глоточной недостаточности у детей после уранопластики// СТОМАТОЛОГИЯ №2(75); 2019г. Стр. 92-97.
5. Дусмухаммедов Д.М., З.К. Хакмова, А.А. Юлдашев. Клиническая характеристика вторичных и остаточных дефектов и деформаций

- неба после уранопластики.// Проблемы биологии и медицины. №1(116); 2020год.Стр 32-35.
6. Дусмухаммедов М.З., З.К. Хакмова, А.А.Ходжиметов, Д.К. Дусмухаммедова TheState of the Local Cytokine Status and its Pathogenetic Significance with Secondaryand Residual Deformities of the Palate after Uranoplasty in Children// Global Journal of Medical Research Volume XXI; Issue II; Version I; 2021year 1-4 pages
  7. Дусмухаммедов М.З., Д.М. Дусмухаммедов, З.К. Хакмова, А.А. Юлдашев, А.А.Ходжиметов, Д.К. Дусмухаммедова Состояние защитной системы слюны у пациентов с гнатической формой аномалий окклюзии зубных рядов.// Журнал биомедицины и практики №1; 2020г.Стр. 33-39.
  8. Telgenhoff D., Shroot B. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing // Cell Death and Differentiation. 2005. N 12. P. 695-698.
  9. Mesëe G., Richard G., White T. W. Gap Junctions: basic structure and function // Journal of Investigative Dermatology. 2007. Vol. 127. P. 2516-2524.
  10. Wei C. J., Xu X., Lo C. W. Connexins and cell signaling in development and disease // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2004. Vol. 20. P. 811-838.