

## СОСТОЯНИЕ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ОДОНТОГЕННЫХ ФЛЕГМОНАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ТЯЖЕСТИ

Маркелова Е.В.<sup>1</sup>, Романчук А.Л.<sup>1,2</sup>, Шуматов В.Б.<sup>1</sup>, Красников В.Е.<sup>1</sup>,  
Демьяненко А.С.<sup>1</sup>, Джафаров Р.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
РФ, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2, г. Владивосток, Россия

**Резюме.** В настоящее время активно идет поиск безопасных методов исследования при флегмонах челюстно-лицевой области (ЧЛО). Для контроля развития этого воспалительного заболевания возможно определение концентрации цитокинов в смешанной нестимулированной слюне пациентов. В исследование были включены 102 человека с флегмоной челюстно-лицевой области в возрасте от 25 до 75 лет и 30 здоровых людей того же возраста. Проводилось определение концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL-17, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-22, TGF- $\beta$ <sub>1</sub> и TGF- $\beta$ <sub>2</sub> в смешанной нестимулированной слюне. В результате проведенного исследования было установлено достоверное увеличение концентрации практически всех цитокинов, кроме IFN $\gamma$ , у пациентов с флегмоной ЧЛО по сравнению с контрольной группой. Дополнительно было проанализировано изменение цитокинового состава слюны у пациентов с флегмоной ЧЛО, разделенных по распространенности процесса. Было установлено, что содержание IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-17, IL-10, IL-22, TGF- $\beta$ <sub>1</sub> прямо коррелировало с распространенностью процесса, тогда как концентрация IL-4, IFN $\gamma$ , TGF- $\beta$ <sub>2</sub>, наоборот, уменьшалась при увеличении тяжести болезни.

**Ключевые слова:** флегмона челюстно-лицевой области, слюна, цитокины

## SEVERITY OF ODONTOGENIC PHLEGMONS AFFECTS LOCAL MUCOSAL IMMUNITY

Markelova E.V.<sup>a</sup>, Romanchuk A.L.<sup>a,b</sup>, Shumatov V.B.<sup>a</sup>, Krasnikov V.E.<sup>a</sup>,  
Demyanenko A.S.<sup>a</sup>, Dzhafarov R.N.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>b</sup> Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russian Federation

**Abstract.** Safe methods for examining phlegmon of the maxillofacial area (MFA) have been extensively sought for, and assessing cytokine profile in the patient mixed unstimulated saliva may be used to control its development.

### Адрес для переписки:

Маркелова Елена Владимировна  
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения РФ  
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.  
Тел.: 8 (914) 707-85-59.  
E-mail: markev2010@mail.ru

### Address for correspondence:

Markelova Elena V.  
Pacific State Medical University  
690002, Russian Federation, Vladivostok, Ostryakov ave., 2.  
Phone: 7 (914) 707-85-59.  
E-mail: markev2010@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.В. Маркелова, А.Л. Романчук, В.Б. Шуматов,  
В.Е. Красников, А.С. Демьяненко, Р.Н. Джафаров  
«Состояние мукозального иммунитета при  
одонтогенных флегмонах в зависимости от их  
тяжести» // Российский иммунологический журнал,  
2020. Т. 23, № 3. С. 249-256.  
doi: 10.46235/1028-7221-328-SOO

© Маркелова Е.В. и соавт., 2020

### For citation:

E.V. Markelova, A.L. Romanchuk, V.B. Shumatov,  
V.E. Krasnikov, A.S. Demyanenko, R.N. Dzhafarov "Severity  
of odontogenic phlegmons affects local mucosal immunity",  
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 249-256.  
doi: 10.46235/1028-7221-328-SOO

DOI: 10.46235/1028-7221-328-SOO

There were enrolled 102 patients with maxillofacial phlegmon aged 25 to 75 years as well as age-matched 30 healthy subjects. Concentration of IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL-17, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-22, TGF- $\beta$ <sub>1</sub> и TGF- $\beta$ <sub>2</sub> in mixed unstimulated saliva was measured. We found that patients with MFA inflammation vs. control group had significantly increased level of almost all cytokines except IFN $\gamma$ . Additionally, we analyzed changes in saliva cytokine profile of patients with maxillofacial phlegmon, subdivided into groups by age, gender, and spread of the disease. It allowed to find that amount of IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-17, IL-10, IL-22, TGF- $\beta$ <sub>1</sub> directly correlated with spread of the process, whereas level of IL-4, IFN $\gamma$ , TGF- $\beta$ <sub>2</sub>, on the contrary, was decreased with aggravated disease severity.

*Keywords: phlegmon of the maxillofacial region, immune system, saliva, cytokine*

## Введение

В последнее время приобретают актуальность клиничко-лабораторные исследования слюны для диагностики многих заболеваний, в особенности челюстно-лицевой области (ЧЛО). Забор материала безболезненный для пациента и безопасный для медицинского персонала, неинвазивный, удобный и простой в осуществлении, поэтому возможно многократное получение проб. В связи с этим исследование слюны все шире используется при обследовании человека в клинической практике.

Слюна – это секрет, получаемый непосредственно из протоков слюнных желез и представляющий собой вязкую жидкость с рН 5,8-7,6. Вода является составным компонентом слюны примерно на 99,5%, а минеральные вещества и органические компоненты составляют около 0,5% [1]. Информативным является исследование белкового состава слюны, в том числе гликопротеинов, в которые входят цитокины – регуляторы развития воспалительного процесса. В ротовой полости источниками цитокинов являются лимфоциты и макрофаги, находящиеся в слизистой оболочке ротовой полости, а также эпителиальные клетки слизистой оболочки и слюнных желез. Также цитокины могут поступать из сыворотки крови в результате их трансудации, но содержание цитокинов в слюне не коррелирует с их уровнем в крови, что косвенно указывает на преобладание их местного синтеза [4, 6].

**Цель исследования** – выявить особенности уровня цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL-17, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-22, TGF- $\beta$ <sub>1</sub> и TGF- $\beta$ <sub>2</sub> в зависимости от распространенности процесса (от степени тяжести).

## Материалы и методы

Обследовано 102 больных с диагнозом «одонтогенная флегмона челюстно-лицевой области» (ЧЛО) в возрасте от 25 до 75 лет, из них мужчин было 65 (64%), женщин – 37 (36%) человек. Пациенты были разделены на группы в зависимости от распространенности воспалительного процесса. Группа с флегмоной ЧЛО в 1 области составила 34 человека (33,3%), в 2-3 областях – 36

человек (35,3%), а с распространенным поражением – 32 человека (31,4%).

Группу сравнения составили 30 практически здоровых людей без заболеваний челюстно-лицевой области. Все пациенты прошли клиничко-лабораторное исследование на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Владивосток.

Материалом исследования являлась смешанная нестимулированная слюна, в которой определялась концентрация провоспалительных цитокинов (интерлейкин 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , фактор некроза опухоли- $\beta$  и интерлейкин 17) и противовоспалительных (интерлейкин 10, интерлейкин 22, трансформирующий ростовой фактор бета-1 и трансформирующий ростовой фактор бета-2), а также иммунорегуляторных цитокинов – интерлейкина 4 и интерферона гамма.

Концентрация цитокинов определялась методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Для этого использовались специфические реактивы фирмы R&D Diagnostic Inc. (США), а для учета результатов – иммуноферментный анализатор “Multiscan” (Финляндия).

Обработка результатов проводилась с помощью стандартных методов описательной статистики. Нормальность распределения оценивалась критерием Шапиро–Уилка. При ненормальном распределении данные представлялись в виде медианы и 25-75 перцентилей. Достоверность между группами рассчитывалась с применением критерия Манна–Уитни–Вилкоксона, Стьюдента, Тьюки. Достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В настоящее время изучено большое количество цитокинов. Наиболее важными провоспалительными цитокинами являются интерлейкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), фактор некроза опухоли- $\beta$  (TNF $\beta$ ) и интерлейкин 17 (IL-17). К основным противовоспалительным цитокинам относятся интерлейкин 10 (IL-10), интерлейкин 22 (IL-22), трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF- $\beta$ <sub>1</sub>) и трансформирующий ростовой фактор бета-2 (TGF- $\beta$ <sub>2</sub>).

В таблице 1 представлены результаты исследования провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Биологический эффект первых преимущественно заключается в индукции и усилении воспалительного процесса, вторых, напротив – в его ограничении.

При исследовании провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слюне анализ показал, что у пациентов с флегмоной челюстно-лицевой области происходит значительное увеличение всех изучаемых медиаторов.

При сравнении содержания цитокинов в слюне пациентов, разделенных по распространенности воспалительного процесса, было установлено, что содержание IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-17, IL-10, IL-22, TGF- $\beta$ <sub>1</sub> прямо зависело от распространенности процесса, а содержание IL-4, IFN $\gamma$ , TGF- $\beta$ <sub>2</sub>, наоборот, было тем меньше, чем больше была область воспаления (табл. 2). Исключением была концентрация TNF $\beta$  в слюне. Его уровень, хотя и был повышен у пациентов всех клинических групп, однако максимальные значения зафиксированы у II группы (с распространенностью процесса в 2-3 областях).

## Обсуждение

Анализ результатов проведенного нами исследования показал значительное увеличение всех

изучаемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в слюне пациентов с одонтогенной флегмоной (табл. 1).

Так, увеличение IL-1 $\beta$ , продуцируемого клетками, относящимися к макрофагально-моноцитарной системе, зависит от содержания основных индукторов его синтеза – компонентов клеточных мембран бактерий (липополисахариды и пептидогликаны). Повышение концентрации IL-1 $\beta$  в среднем в 40 раз может свидетельствовать как о большой бактериальной нагрузке, так и о выраженной активации клеток врожденного иммунитета в очаге поражения. Роль этого цитокина в воспалительном процессе заключается в активации защитных реакций на местном и системном уровне при первом контакте клеток-продуцентов с микроорганизмами, то есть местно в области повреждения слизистой оболочки полости рта. Но многократное его увеличение может способствовать развитию гиперергической воспалительной и иммунной реакции.

В то же время об адекватном функционировании защитных механизмов организма свидетельствует увеличение показателей TNF. Повышение TNF $\alpha$  в 5 раз говорит о развитии локального воспаления, стимуляции ответа острой фазы и гибели клеток в очаге поражения в ответ на действие флогенов на макрофаги. Так как эффект этого

**ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ ПАЦИЕНТОВ С ФЛЕГМОНОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 1. CONTENT OF PROINFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN SALIVA OF PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL PHLEGM AND COMPARISON GROUPS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

№	Содержание Content	Группа сравнения Comparison group n = 30	Пациенты с флегмоной ЧЛО Patients with cellulitis of FACE n = 107
1	IL-1 $\beta$ , пг/мл IL-1 $\beta$ , pg/ml	1,82 (0,80-3,20)	42,40* (18,10-56,85)
2	TNF $\alpha$ , пг/мл TNF $\alpha$ , pg/ml	1,23 (1,00-1,90)	6,20* (3,00-10,20)
3	TNF $\beta$ , пг/мл TNF $\beta$ , pg/ml	1,02 (0,32-1,47)	17,30* (2,46-50,52)
4	IL-17, пг/мл IL-17, pg/ml	2,46 (0,46-4,10)	12,84* (3,80-17,56)
5	IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	11,52 (9,88-14,04)	70,00* (7,20-245,40)
6	IL-22, пг/мл IL-22, pg/ml	0,70 (0,60-0,76)	20,40* (9,12-32,60)
7	TGF- $\beta$ <sub>1</sub> , нг/мл TGF- $\beta$ <sub>1</sub> , ng/ml	2,40 (0,09-3,40)	36,70* (10,20-190,60)
8	TGF- $\beta$ <sub>2</sub> , нг/мл TGF- $\beta$ <sub>2</sub> , ng/ml	1,10 (0,70-1,41)	3,00* (1,26-4,36)

Примечание. Статистическая достоверность различий с группой практически здоровых людей \* – p < 0,001.

Note. Statistical significance of differences with a group of practically healthy people \*, p < 0.001.

**ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ ПАЦИЕНТОВ С ФЛЕГМОНОЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПРОЦЕССА, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. CONTENT OF CYTOKINES IN THE SALIVA OF PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL PHLEGM, DEPENDING ON THE PREVALENCE OF THE PROCESS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

№	Содержание Content	Группы пациентов в зависимости от распространенности процесса Groups of patients depending on the prevalence of the process		
		1 область 1 area 1 группа 1 group n = 34	2-3 области 2-3 area 2 группа 2 group n = 36	Распространенные Common 3 группа 3 group n = 32
1	<b>IL-1β, пг/мл</b> IL-1β, pg/ml	18,36*** (17,00-26,80) p <sub>1-2</sub> < 0,01	34,12*** (24,30-46,70) p <sub>2-3</sub> < 0,05	68,40*** (30,42-78,00) p <sub>1-3</sub> < 0,001
2	<b>TNFα, пг/мл</b> TNFα, pg/ml	3,63*** (2,92-4,95) p <sub>1-2</sub> < 0,05	5,90*** (4,49-6,27) p <sub>2-3</sub> < 0,01	8,00*** (4,39-12,62) p <sub>1-3</sub> < 0,01
3	<b>TNFβ, пг/мл</b> TNFβ, pg/ml	5,10*** (2,37-10,18) p <sub>1-2</sub> < 0,001	56,34*** (12,49-66,27) p <sub>2-3</sub> < 0,001	4,03** (2,45-4,56) p <sub>1-3</sub> > 0,05
4	<b>IL-17, пг/мл</b> IL-17, pg/ml	5,33** (3,41-8,84) p <sub>1-2</sub> < 0,05	11,58*** (7,90-13,26) p <sub>2-3</sub> < 0,05	15,44*** (13,50-18,36) p <sub>1-3</sub> < 0,001
5	<b>IFNγ, пг/мл</b> IFNγ, pg/ml	18,46** (8,20-26,35) p <sub>1-2</sub> < 0,05	12,60 (6,15-18,40) p <sub>2-3</sub> < 0,001	2,40*** (0,60-7,35) p <sub>1-3</sub> < 0,001
6	<b>IL-10, пг/мл</b> IL-10, pg/ml	8,78 (4,21-21,52) p <sub>1-2</sub> < 0,001	70,21*** (19,25-117,33) p <sub>2-3</sub> < 0,001	216,94*** (31,27-325,06) p <sub>1-3</sub> < 0,001
7	<b>IL-4, пг/мл</b> IL-4, pg/ml	8,35*** (4,57-11,28) p <sub>1-2</sub> < 0,05	5,23*** (4,12-7,33) p <sub>2-3</sub> < 0,001	1,56 (0,76-2,18) p <sub>1-3</sub> < 0,001
8	<b>IL-22, пг/мл</b> IL-22, pg/ml	9,00*** (8,00-12,30) p <sub>1-2</sub> < 0,001	20,30*** (18,56-26,54) p <sub>2-3</sub> < 0,001	30,40*** (26,50-34,80) p <sub>1-3</sub> < 0,001
9	<b>TGF-β<sub>1</sub>, нг/мл</b> TGF-β <sub>1</sub> , ng/ml	8,06*** (4,00-23,33) p <sub>1-2</sub> < 0,001	31,00*** (24,71-43,33) p <sub>2-3</sub> < 0,001	99,69*** (45,89-219,65) p <sub>1-3</sub> < 0,001
10	<b>TGF-β<sub>2</sub>, нг/мл</b> TGF-β <sub>2</sub> , ng/ml	4,07*** (3,08-4,36) p <sub>1-2</sub> < 0,05	3,99*** (2,55-4,65) p <sub>2-3</sub> < 0,05	1,95* (1,34-2,26) p <sub>1-3</sub> < 0,05

Примечание. Статистическая достоверность различий с группой контроля: \*\*\* – p < 0,001; \*\* – p < 0,01; \* – p < 0,05; p<sub>1,2,3</sub> – статистическая достоверность различий между группами пациентов.

Note. Statistical significance of differences with control group: \*\*\*, p < 0.001; \*\*, p < 0.01; \*, p < 0.05; p<sub>1,2,3</sub>, statistical significance of differences between groups of patients.

цитокина заключается в прямом цитотоксическом действии на пораженные клетки, а также в координации специфической дифференцировки Т-лимфоцитов и развитии гранулем в ответ на взаимодействие с патогеном. А увеличение TNF $\beta$  в среднем до 17,30 пг/мл (в группе сравнения 1,02 пг/мл) связано с усилением пролиферации и активации в очаге воспаления лимфоцитов, так как этот цитокин продуцируется только Т-лимфоцитами и В-лимфобластоидными клеточными линиями в ответ на активирующие стимулы [4].

Повышение концентрации IL-17 примерно в 5 раз, вероятно, свидетельствует об активном участии в процессе нейтрофилов. Основным источником этого интерлейкина являются Th-клетки 17, которые активирует IL-23, синтезируемый макрофагами в ответ на действие микробных липопептидов. Роль IL-17 в воспалительном процессе обусловлена способностью индуцировать образование хемокинов, других цитокинов и простагландинов различными клетками (фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками и макрофагами). Но стоит отметить, что существуют ограниченные рамки защитного действия некоторых IL-17, а именно IL-17A и IL-17F, от бактериальной инфекции. Поэтому значительное повышение этих цитокинов может утяжелить течение флегмон челюстно-лицевой области, а также способствовать развитию хронического воспаления.

Увеличение IL-10 примерно в 6 раз и IL-22 в 20 раз, в сравнении с пациентами без острых заболеваний и поражений ротовой полости, свидетельствует о раннем включении защитно-приспособительных процессов, ограничивающих гиперактивацию воспалительного процесса. Механизм действия IL-10 заключается в угнетении активации Th1-клеток макрофагами и моноцитами, снижении выработки цитокинов Th1-клетками, ингибировании синтеза воспалительных цитокинов и стимуляции образования других противовоспалительных белков. А эффект IL-22 проявляется в ингибировании продукции IL-4, следовательно, в подавлении активации Th2-клеток, а также увеличении экспрессии IFN $\gamma$ , в результате должна происходить индукция образования Th1-клеток. Это свидетельствует о компенсаторном ограничении генерализации воспалительного процесса с одновременной стимуляцией клеточного иммунного ответа [9].

TGF- $\beta_1$  и TGF- $\beta_2$  – цитокины, изменяющие пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. Они ингибируют пролиферацию большинства клеток, кроме некоторых мезенхимальных, индуцируют формирование внеклеточного

матрикса, а также обладают иммуносупрессивным действием.

TGF- $\beta_1$  синтезируется практически всеми клетками организма человека, но в неактивном состоянии. Активацию этого цитокина вызывают процессы, происходящие при развитии воспаления в тканях. При этом TGF- $\beta_1$  начинает активно синтезироваться Т-регуляторами для контроля и предотвращения гиперергических иммунных реакций. В очаге воспалительного процесса TGF- $\beta_1$  способствует восстановлению пораженной ткани, но при избыточной его продукции – формированию фиброза. Учитывая повышенное содержание провоспалительных цитокинов у пациентов с флегмоной ЧЛО, свидетельствующих о выраженном воспалительном процессе, значительное увеличение содержания TGF- $\beta_1$  примерно в 20 раз может свидетельствовать об активации процессов восстановления межклеточного матрикса поврежденной ткани. Соответственно, можно сделать вывод, что повышение количества TGF- $\beta_1$  необходимо для контроля гиперергической реакции иммунной системы.

Биологическая роль TGF- $\beta_2$  состоит в регуляции клеточного цикла. Действуя через сигнальные пути, он способен остановить пролиферацию клетки, а затем активировать ее дифференцировку или апоптоз [7]. Содержание TGF- $\beta_2$  увеличено у пациентов с флегмоной ЧЛО в 3 раза. Это, вероятно, вызвано необходимостью активации апоптоза клеток в очаге воспалительного процесса.

IFN $\gamma$  и IL-4 являются Th1- и Th2-маркерными цитокинами, соответственно, и свидетельствуют о преобладании либо клеточного, либо гуморального иммунного ответа.

IFN $\gamma$  образуется в натуральных киллерах (NK-клетки) и Th1-лимфоцитах. Кроме этого, важной функцией IFN $\gamma$  является стимуляция дифференцировки Th1-клеток для развития клеточного иммунного ответа: повышения фагоцитирующей активности макрофагов и синтеза ими хемокинов, способствующих миграции Т-лимфоцитов в очаг поражения [5]. Тенденция к снижению содержания этого цитокина у пациентов с флегмоной ЧЛО (9,26 пг/мл, а у группы контроля – 10,42 пг/мл) свидетельствует о том, что в воспалительный процесс недостаточно вовлечены Th1-клетки, а возможно, и об их супрессии.

IL-4 (интерлейкин 4) – цитокин, который продуцируют в основном Th2-клетки, базофилы и тучные клетки. В небольшом количестве могут продуцироваться другими Т-лимфоцитами при их активации. Одним из главных биологических эффектов цитокина является способность усиливать пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Поэтому увеличение содержания

IL-4 в среднем до 4,20 пг/мл (в группе сравнения 1,00 пг/мл) свидетельствует о включении гуморального иммунного ответа.

Как уже отмечалось, IFN $\gamma$  и IL-4 являются важными цитокинами, свидетельствующими о преобладании либо клеточного, либо гуморального иммунного ответа. В результате сравнения содержания IFN $\gamma$  и IL-4 была установлена недостаточная локальная активность Th1-клеток. Это заключение подтверждается вычислением коэффициента соотношения IFN $\gamma$ :IL-4, который составил 10,42 (5,7-19,6) в группе контроля, а в группе пациентов с флегмоной ЧЛО – 2,2 (1,3-2,4),  $p < 0,001$ .

Сравнение содержания цитокинов в слюне пациентов с флегмоной челюстно-лицевой области, в зависимости от распространенности процесса, позволило установить значительное увеличение содержания IL-1 $\beta$  при распространенном воспалительном процессе (в среднем в 3,7 раза в сравнении с воспалением в 1 области и в 2 раза при сравнении с воспалением в 2-3 областях), что связано с большей бактериальной нагрузкой, выраженным воспалением и, соответственно, количеством и активностью макрофагов, чем при менее распространенном воспалительном процессе. Поэтому содержание цитокинов при воспалении в 2-3 областях больше примерно в 2 раза, чем у пациентов первой группы.

TNF $\alpha$  и IL-17 в большом количестве синтезируются в очаге поражения макрофагами в ответ на действие флогенов. Поэтому значительное содержание их в слюне у пациентов с распространенным воспалительным процессом, так же как и увеличение IL-1 $\beta$ , объясняется большой антигенной нагрузкой, гипоксией и метаболическим ацидозом в поврежденных тканях.

В отличие от предыдущих провоспалительных цитокинов содержание TNF $\beta$  примерно в 11 раз больше при воспалительном процессе в 2-3 областях, чем при воспалении в 1 области, и в 14 раз, чем при распространенном процессе. Возможно, это связано с тем, что основными клетками, продуцирующими TNF $\beta$ , являются Т-лимфоциты, которые более активны при воспалительных процессах в 2-3 областях, а при распространенных воспалительных процессах происходит их супрессия.

Это может подтвердить соотношение Th1- и Th2-маркерных цитокинов – IFN $\gamma$  и IL-4. Коэффициент соотношения IFN $\gamma$ :IL-4 в 1, 2 и 3 группе пациентов составил, соответственно, 2,2 (1,8-2,3), 2,4 (1,5-2,5) и 1,5 (0,8-3,4). Это свидетельствует о преобладании клеточного иммунного ответа при флегмоне ЧЛО в 1 области и постепенном снижении его активности при распространении воспалительного процесса. При этом

снижение продукции IL-4, возможно, связано с ингибированием его синтеза интерлейкином 22. Определено, что коэффициент корреляции этих цитокинов  $R = -0,72$ ,  $p < 0,01$ .

Содержание противовоспалительного IL-22 повышается с увеличением области распространения воспалительного процесса. В среднем его концентрация выше у пациентов 3 группы в сравнении с пациентами 1 группы в 3,4 раза (табл. 2). Вероятно, это связано с необходимостью локализовать процесс, усиливая активность Th1-лимфоцитов и макрофагов.

Концентрация TGF- $\beta_1$  значительно выше у пациентов с распространенной флегмоной ЧЛО (99,69 нг/мл, против 8,06 нг/мл при флегмоне в 1 области и 31,00 нг/мл в 2-3 областях). Это можно расценить как защитно-компенсаторный процесс, направленный на контроль и предотвращение гиперергической иммунной реакции при значительной антигенной и токсической нагрузке в очаге поражения. В то же время содержание TGF- $\beta_2$  ниже у пациентов 3 группы в сравнении с 1 группой примерно в 2 раза. Уменьшение концентрации TGF- $\beta_2$ , вероятно, свидетельствует о генерализации воспалительного процесса [7]. Возможно, снижение количества TGF- $\beta_2$  может указывать на отсутствие в очаге активных восстановительных процессов, что связано с разрушением клеток в очаге поражения [11]. И, судя по активации выработки TGF- $\beta_1$ , снижение активности TGF- $\beta_2$  в последующем может привести к формированию фиброза.

Содержание противовоспалительного IL-10 в среднем в 24 раза выше у пациентов с распространенным воспалительным процессом, чем у пациентов с 1 областью поражения. Это связано с тем, что главными продуцентами этого цитокина являются макрофаги, активность которых больше при распространенном воспалительном процессе. Увеличение количества IL-10 необходимо для ограничения и купирования обширного воспалительного процесса, а также для подавления болевого ощущения [8]. Однако, учитывая его столь значительное раннее повышение, это может привести к иммуносупрессии и формированию синдрома иммунного паралича [10].

Таким образом, изучение слюны является информативным методом. С помощью анализа содержания цитокинов можно установить выраженность воспалительного процесса, оценить преобладание клеточного или гуморального звена иммунитета, а также определить адекватность иммунного ответа.

## Выводы

1. Содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL-17) выше у паци-

ентов при любой распространенности флегмон в ЧЛО в сравнении с контрольной группой. Это связано с необходимостью адекватной активации защитных механизмов организма на альтерацию.

2. Концентрация противовоспалительных цитокинов повышается в ответ на увеличение содержания медиаторов, индуцирующих иммунный ответ. Это необходимо для ограничения и снижения возможной гиперактивной иммунной реакции. Содержание противовоспалительного IL-10 значительно повышается при распространенной флегмоне и выше группы контроля в среднем в 20 раз, при процессе в 2-3 областях – в 6 раз.

3. Содержание IL-4 во всех группах пациентов, в зависимости от распространенности процесса, выше контрольной группы, что свидетельствует об активации гуморального звена иммунной системы. В то же время концентрация другого Th-маркерного цитокина – IFN $\gamma$  – превышает результаты контрольной группы только при флегмоне в 1 области, что связано с реализацией активации клеточного иммунного ответа. Но при распространенном процессе его содержание ниже в 4,3 раза, чем в контрольной группе, что свидетельствует о нарушении функциональной активности Th1-лимфоцитов у этой категории пациентов.

## Список литературы / References

1. Еловицова Т.М., Григорьев С.С. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта. Екатеринбург: ТИРАЖ, 2018. 69 с. [Elovikova T.M., Grigoriev S.S. Saliva as a biological fluid and its role in the health of the oral cavity]. Yekaterinburg: TIRAZH, 2018. 69 p.
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология / Под ред. А.М. Земскова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 432 с. [Zemskov A.M., Zemskov V.M., Karaulov A.V. Clinical immunology. Ed. by A.M. Zemskov]. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 432 p.
3. Калинина О.Ю., Гайков С.Н. Диагностика и лечение абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области: общепринятые правила и собственный опыт // Вестник Клинической больницы, 2016. Т. 2, № 51. С. 21-28. [Kalinina O.Yu., Gaikov S.N. Diagnostics and treatment of abscesses and phlegmon of the maxillofacial region: generally accepted rules and own experience. *Vestnik Klinicheskoy bolnitsy = Bulletin of the Clinical Hospital, 2016, Vol. 2, no. 51, pp. 21-28.* (In Russ.)]
4. Кетлинский С.С., Симбирцев А.С. Цитокины. М.: Фолиант, 2018. 552 с. [Ketlinsky S.S., Simbirtsev A.S. Cytokines]. Moscow: Folioant, 2018. 552 p.
5. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейерер М., Лобзин Ю.В. Интерферон- $\gamma$ : Биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии, 2015. № 7 (4). С. 10-22. [Lutsky A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meyrer M., Lobzin Yu.V. Interferon- $\gamma$ : Biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology, 2015, no. 7 (4), pp. 10-22.* (In Russ.)]
6. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Показатели секреторного иммунитета слюны у пациентов с различными заболеваниями слюнных желез // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2015. № 1. С. 40-47. [Malyshev M.E., Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K. Indicators of secretory immunity of saliva in patients with various diseases of the salivary glands. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorovye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and his Health", 2015, no. 1, pp. 40-47.* (In Russ.)]
7. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казымова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора  $\beta$  и иммунопатология // Вестник российской военно-медицинской академии, 2016, № 2 (54). С. 206-215. [Moskalev A.V., Rudoy A.S., Archel A.V., Zueva V.O., Kazymova O.E. Features of the biology of transforming growth factor  $\beta$  and immunopathology. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy, 2016, no. 2 (54), pp. 206-215.* (In Russ.)]
8. Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний // Сибирский медицинский журнал, 2015. № 1. С. 14-17. [Seminsky I.Zh., Serebrennikova S.N., Guzovskaya E.V. The role of cytokines in the pathogenesis of diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal, 2015, no. 1, pp. 14-17.* (In Russ.)]
9. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // Сибирский медицинский журнал, 2012. № 8. С. 5-7. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh., Semenov N.V., Guzovskaya E.V. Interleukin-1, interleukin-10 in the regulation of the inflammatory process. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal, 2012, no. 8, pp. 5-7.* (In Russ.)]
10. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2010. Т. 96, № 7. С. 696-707. [Chereshnev V.A., Gusev E.Yu., Zotova N.V. Fundamental and applied aspects of systemic inflammation from the perspective of the theory of physiological and

typical pathological processes. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2010, Vol. 96, no. 7, pp. 696-707. (In Russ.)]

11. Черных В.В., Коненков В.И., Орлов Н.Б., Ермакова О.В., Ходжаев Н.С., Трунов А.Н. Особенности содержания трансформирующих факторов роста – бета 1,2,3 (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) во внутриглазной жидкости при первичной открытоугольной глаукоме // *Офтальмохирургия*, 2019. № 2. С. 13-17. [Chernykh V.V., Konenkov V.I., Orlov N.B., Ermakova O.V., Khodzhaev N.S., Trunov A.N. Features of the content of transforming growth factors-beta 1,2,3 (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) in intraocular fluid in primary open-angle glaucoma. *Oftalmokhirurgiya = Ophthalmic Surgery*, 2019, no. 2, pp. 13-17. (In Russ.)]

---

**Авторы:**

**Маркелова Е.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Романчук А.Л.** — ассистент института стоматологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2, г. Владивосток, Россия

**Шуматов В.Б.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, ректор ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Красников В.Е.** — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Демьяненко А.С.** — студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Джафаров Р.Н.** — студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

**Authors:**

**Markelova E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Romanchuk A.L.**, Assistant at the Institute of Dentistry, Pacific State Medical University; Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russian Federation

**Shumatov V.B.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Anesthesiology, Reanimatology, Intensive Care and Emergency Medical Help, Rector, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Krasnikov V.E.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Demyanenko A.S.**, Student of the Medical Faculty, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

**Dzhafarov R.N.**, Student of the Medical Faculty, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

---

Поступила 09.06.2020  
Принята к печати 28.07.2020

Received 09.06.2020  
Accepted 28.07.2020