

Особенности цитокинового профиля ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом I типа на различных стадиях компенсации заболевания

Д.А. ДОМЕНЮК*, д.м.н., доцент

Б.Н. ДАВЫДОВ**, д.м.н., профессор

Ф.Н. ГИЛЬМИЯРОВА***, д.м.н., профессор

Л.Г. ИВЧЕНКО****, аспирант

*Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

**Кафедра детской стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии

ФПДО ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ

***Кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

****Кафедра фундаментальной и клинической биохимии

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Краснодар

Features of the cytokine profile of the oral fluid in children with diabetes type I at different stages of disease compensation

D.A. DOMENYUK, B.N. DAVYDOV, F.N. GILMIYAROVA, L.G. IVCHENKO

Резюме

В работе проанализированы результаты лабораторно-диагностических и клинических исследований 79 детей в периоде смешанного прикуса, из которых были сформированы группа сравнения (26 практически здоровых детей с интактными зубами, а также компенсированной формой кариеса) и основная группа (53 человека с сахарным диабетом I типа в компенсированной и декомпенсированной стадии заболевания, имеющие компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную форму кариеса). Результаты исследований цитокинового профиля ротовой жидкости по уровню провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ), их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) позволяют утверждать, что при компенсированной форме сахарного диабета I типа отмечается перенапряжение регуляторных механизмов с дисбалансом уровня растворимых рецепторов, инициирующих реализацию провоспалительных свойств данных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α). Декомпенсированная форма сахарного диабета I типа обусловлена усилением системных нарушений — абсолютным повышением практически всех провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости на фоне еще более выраженного дисбаланса их растворимых рецепторов при истощении продукции противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, детское население, цитокиновый дисбаланс, ротовая жидкость.

Abstract

This paper analyzes the results of laboratory diagnostic and clinical research 79 children in the period of the mixed occlusion, from which was formed the comparison group (26 healthy children with intact teeth, as well as a compensated form of caries) and the main group (53 persons with diabetes type I in compensated and decompensated stage of the disease with compensated subcompensated and decompensated form of the caries). The results of studies of the cytokine profile of the oral fluid levels of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ), their receptors (IL-6SR, TNF α RII), anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10,

IL-13) allow us to assert that in compensated form of diabetes mellitus type I is marked overstrain of regulatory mechanisms with an imbalance in the level of soluble receptors that initiate the implementation of the Pro-inflammatory properties of these cytokines (IL-6, TNF α). Decompensated form of diabetes mellitus type I is due to Wuxi-oriented systemic disorders — an absolute increase of almost all proinflammatory cytokines in the oral fluid on the background of more expressed imbalance gene expression of their soluble receptors in the depletion of production of anti-inflammatory cytokines.

Key words: *diabetes mellitus type I, Pro-inflammatory cytokines, antiinflammatory cytokines, children, cytokine imbalance, oral liquid.*

На современном этапе развития медицины сформировался существенный прогресс в понимании патогенеза многих эндокринологических заболеваний, что является следствием разработки и внедрения нанотехнологий, молекулярно-генетических методов, протеомных и иммунологических исследований, обладающих высокой информативностью и практической направленностью [25].

Сахарный диабет I типа (СД I типа) — хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное селективным органоспецифическим разрушением инсулинпродуцирующих β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, причем другие виды островковых клеток (α , δ , PP, ϵ) деструктивным процессам не подвергаются. Результатом последовательного снижения функциональной активности или деструкции порядка 80–90% β -клеток является инсулиновая недостаточность, проявляющаяся в нарушении гомеостаза глюкозы и появлении клинической симптоматики (аутоиммунный субтип — СД1ТА). Кроме того, существует и довольно редкая неиммунная форма СД I типа, практически не встречающаяся в Европе (идиопатический субтип — СД1ТБ) [2]. Несмотря на внедряемый комплекс научно-исследовательских, лечебно-профилактических, организационно-правовых мероприятий, СД I типа в детском и подростковом возрасте продолжает оставаться одной из главных медико-социальных проблем здравоохранения, в связи с чем данная патология находится в ряду приоритетных национальных программ здравоохранения всех стран мира. Это обусловлено высокой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости эндокринопатии, хроническим течением, определяющим кумулятивный характер патологии в популяции, ранней инвалидизацией больных

в наиболее социально активном периоде жизни при целесообразности постоянного совершенствования системы специализированной помощи [1, 31].

По данным Международной диабетической федерации (IDF), количество ежегодно фиксируемых в мире случаев СД I типа — 218 000 человек, из них дети в возрасте от 0 до 14 лет составляют 75 800 (40% от общего числа выявленных случаев). Данные национальных и региональных регистров СД I типа у детей и подростков свидетельствуют о широкой вариабельности распространенности и заболеваемости в зависимости от географии, популяции в различных странах мира (7–40 случаев на 100 тыс. детского населения в год). Заболеваемость СД I типа среди детей и подростков за последние годы неуклонно увеличивается, причем четверть больных приходится на возраст до четырех лет жизни. К началу 2010 г. в мире зарегистрировано 479,6 тыс. детей с СД I типа при ежегодном приросте заболеваемости порядка 3% (данные IDF, 2013) [28, 30].

Результаты экспертной оценки комиссии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывают на ежегодное увеличение (5,1–10,3%) числа больных СД во всем мире. В РФ эксперты ВОЗ за 2008–2013 годы зафиксировали повышение заболеваемости с 10,4 до 13,4 случаев на 100 тыс. детского населения, определив ситуацию по СД как «эпидемию неинфекционного заболевания». Данные эпидемиологических исследований, проводимые в РФ с 1996 года после создания Государственного регистра СД, свидетельствуют, что в России зарегистрировано 17 519 детей с СД I типа, из них 2911 новых случаев при усредненном показателе заболеваемости детского и подросткового населения — 11,2 на 100 тыс. (2011). Распространенность данной

патологии у детей и подростков в 2014 году в Ставропольском крае составила 64,8 случаев на 100 тыс.

Результаты, полученные отечественными и зарубежными специалистами, свидетельствуют, что ведущую роль в развитии патогенеза СД I типа играют клеточные механизмы развития аутоиммунитета и гуморальные медиаторы. Патогенетической основой развития СД I типа является цитотоксический эффект иммунной системы по отношению к собственным тканям, а аутоспецифические Т-лимфоциты относятся к главным факторам иммунного поражения.

Цитокины — растворимые низкомолекулярные белковые (полипептидные) гормоноподобные иммуномодуляторы, синтезируемые и секретируемые клетками иммунной системы: макрофагами/моноцитами (монокины), лимфоцитами (лимфокины), эндотелиоцитами костного мозга, фибробластами, адипоцитами и т. д. Цитокины по биологическому действию условно разделяют на провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , ИФН- γ), участвующие в формировании воспалительной реакции и ингибирующие продукцию инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13), оказывающие защитный и антидиабетический эффект. Цитокины, продуцируемые макрофагами и Т-лимфоцитами, оказывают непосредственное участие в развитии местного воспаления в тканях поджелудочной железы. Следствием воспалительных процессов является функциональная недостаточность инсулинсинтезирующих клеток с последующим развитием СД. Высвобождаемые из β -клеток аутоантигены захватываются дендритными клетками. Затем дендритные клетки презентуют аутоантигены CD4+ Т-лимфоцитам, которые путем дифференцирования в Th1 клетки начинают синтез

IFN γ , активирующего макрофаги. Параллельно дендритные клетки презентуют аутоантиген CD8 $^{+}$ Т-лимфоцитам. Данные Т-лимфоциты под влиянием IL-2 пролиферируют и дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты, вызывая повреждение тканей поджелудочной железы [21, 26].

Клинически доказано, что цитотоксические Т-лимфоциты по перфоринному механизму инициируют цитоллиз β -клеток, а также путем индукции Fas-зависимого апоптоза способствуют усилению тяжести процесса. Важно отметить, что в отсутствие макрофагов повреждение β -клеток, обусловленное сенсibilизацией Т-клеток, значительно ослабляется. Это подтверждает ведущую роль Th1-зависимого механизма поражения β -клеток с участием макрофагов. Выявлено, что макрофаги выделяют специфические вещества, активные формы азота и кислорода, обладающие цитотоксическим действием для β -клеток. Даже синтезируемый макрофагами IL-1 β относится к цитотоксическим агентам для β -клеток, экспрессирующих рецепторы для IL-1 β [24, 33].

Необходимость планирования вопросов диагностики и лечения стоматологических заболеваний у детского населения с позиций подхода к организму как к единому целому не вызывает сомнений [4, 11, 14, 20]. Работы исследователей указывают, что происходящие при СД I типа у детей морфологические, функциональные сдвиги в системе гуморального и местного иммунитета ротовой полости рта адекватно отображают тяжесть гомеостатических, иммунологических, метаболических, нейрорегуляторных и гемодинамических нарушений, происходящих в макроорганизме [3, 13, 22]. Поэтому применение в качестве биологического объекта для неинвазивной диагностики СД I типа у детей ротовой жидкости является ценным неинвазивным методом оценки общего состояния организма и, в особенности, органов полости рта, представляя интерес не только для научных работников, но и для практикующих специалистов [6, 12].

Саливодиagnostика, в отличие от рутинных методов лабораторного анализа крови, является наиболее перспективной, имея следующие преимущества: информативность (содержание в слюне гормонов, антител, лекарств и т. д. отражает

концентрацию в крови), простота и удобство забора неограниченного объема материала в физиологических условиях, безболезненность, доступность, травматичность, безопасность получения для здоровья пациента и медицинского персонала, изучение показателей при скрининговых обследованиях, мониторинг и использование обследуемыми экспресс-анализов для самоконтроля, экономическая эффективность [8, 9, 16, 19, 29]. Кроме того, высокотехнологичные исследования белков в слюне, а также в других биологических секретах, позволяют устанавливать их биологическую активность и иммунные показатели даже при минимальных концентрациях [7, 15, 17, 18, 27].

Несмотря на многочисленные научные исследования, целостное представление о состоянии цитокинового профиля ротовой жидкости у детей с СД I типа на различных стадиях компенсации заболевания отсутствует [5]. Углубленное изучение саливарного цитокинового профиля по уровню провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ) и их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII), а также противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) у детей с СД I типа позволит детализировать критерии ранней неинвазивной диагностики эндокринопатологии, установить наиболее важные биологически активные цитокины, обладающие прогностической ценностью, а также объективно оценить выраженность локального цитокинового дисбаланса в проекции на стоматологический статус больных [10, 32].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить цитокиновый профиль ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом I типа в период сменного прикуса на различных стадиях компенсации заболевания и определить возможность применения данных параметров в ранней диагностики и контроле эффективности лечения эндокринопатологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом лабораторно-диагностических и клинических исследований являлись результаты обследования 79 детей в возрасте от 6 до 12 лет. Данная возрастная категория, согласно периодам развития ребенка после рождения (схема А.Ф. Тура, 1955) и формирования зубочелюстной системы, относится

к III периоду функционального становления зубочелюстно-лицевой системы — сменному прикусу (V период по схеме А.Ф. Тура). Активность кариеса оценивали в соответствии с классификацией Виноградовой Т. Ф. (1972), а индивидуальную интенсивность — согласно классификации Леуса П. А. [23]. Все обследованные были разделены на две группы. Группу сравнения составили 26 практически здоровых детей (I-II группа здоровья, объединенных, согласно рекомендациям Вельтищева Ю. Е. (1994), в единую группу) с интактными зубами, а также имеющими компенсированную форму кариеса (единичные кариозные поражения — I степень кариеса; КПУ+кп > 4,0). Диагноз «здоров» поставлен по результатам заключения врача-педиатра. Основную группу (53 человека) составили дети с диагнозом «СД I типа», проходящие лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ СК «Детская Городская клиническая больница им. Г.К. Филлипского» г. Ставрополя в период с 2010-го по 2014 год. Состояние зубов у детей основной группы: 6 человек (11,3%) — I степень активности кариеса (компенсированная, КПУ+кп > 4,0); 16 человек (30,2%) — II степень активности кариеса (субкомпенсированная, КПУ+кп — 5,0–8,0); 31 человек (58,5%) — III степень активности кариеса (декомпенсированная, КПУ+кп < 8,0). Пациенты основной группы, в зависимости от степени компенсации эндокринопатии, были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 24 человека (45,3%) с диагнозом «СД I типа» в стадии компенсации. Вторая подгруппа включала в себя 29 человек (54,7%) с диагнозом «СД I типа» в стадии декомпенсации. Согласно данным клинической истории болезни детей с СД I типа у 16 человек (30,1%) отмечается давность заболевания до 1 года; у 28 человек (52,8%) — давность заболевания от 1 года до 5 лет; у 9 человек (17,1%) — давность заболевания свыше 5 лет. Важно отметить, что в категории с давностью заболевания СД I типа до 1 года преобладают дети с декомпенсированной формой эндокринопатологии (11 человек — 68,7%), а компенсированная форма выявлена только у 5 детей (31,3%). Разделение по степени компенсации эндокринопатологии детского населения с диагнозом «СД I типа» на подгруппы базировалось на критериях компенсации углеводного обмена (Дедов И. И., 2007). Пока-

затели уровня гликемии фиксировались из клинической истории болезни ребенка (табл. 1).

Диагноз «СД I типа» детям исследуемых групп был поставлен по результатам лабораторных исследований (общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня содержания глюкозы в крови) и клинического обследования врачом-эндокринологом в условиях ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г. К. Филиппского» г. Ставрополя.

Для изучения уровня цитокинов в нестимулированной ротовой жидкости (НРЖ) у детей забор биоматериала проводили в утренние часы (с 8 до 9 часов) натощак, до чистки зубов, после предварительного полоскания полости рта изотоническим (0,9%) раствором хлорида натрия. Забор НРЖ осуществляли в течение 5 минут путем сплевывания в стерильную стеклянную пробирку. Объем НРЖ соответствовал 20 мл и более. Пробирку в течение 15 минут центрифугировали при 8000 об./мин. и отделяли супернатант (надосадочную жидкость). Супернатант НРЖ переливали в пластиковые пробирки и хранили при температуре $t-76^{\circ}\text{C}$ (в замороженном состоянии) до начала исследования.

Оценку цитокинового профиля НРЖ (ИЛ-6, ИЛ-6SR, ИЛ-1 β , ФНО α , ФНО α RII, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-4, ИФН- γ) проводили методом «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента при использовании соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

С целью объективной оценки цитокинового профиля ротовой жидкости и характеристики относительного дефицита (гиперпродукции) исследуемых медиаторов, у детей с диагнозом «СД I типа» в различные стадии компенсации заболевания были рассчитаны индивидуальные коэффициенты соотношения цитокинов с различными функциональными свойствами (провоспалительные цитокины/противовоспалительные цитокины — ИЛ-1 β / ИЛ-10).

Статистическая обработка материала проведена с использованием методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки. Достоверность различий между группами (p)

оценивалась согласно t -критерия Стьюдента. В некоторых случаях использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции рангов Спирмена). Различия показателей считали значимыми при $p < 0,05$. Расчеты проведены с использованием программы Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США), Med Calc (версия 9.3.5.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Научно доказано, что в состоянии относительного покоя иммунной системы синтез цитокинов практически не осуществляется. Запуск цитокинового каскада, включающего провоспалительные цитокины с одной стороны, и противовоспалительные медиаторы — с другой, лежит в основе развития воспаления любой этиологии, причем характер течения и исход патологического процесса определяется сбалансированностью между оппозитными группами. Активация секреции цитокинов при увеличении их содержания в биологических жидкостях является объективным фактором генерализации воспаления. Важно отметить, что тканевые

макрофаги и активированные моноциты синтезируют как про-, так и противовоспалительные цитокины. Создание доступных методов, объективно отражающих смещение цитокинового баланса в сторону иммуносупрессорных (противовоспалительных) или воспалительных реакций, по мнению большинства исследователей, является одной из приоритетных задач лабораторной диагностики. Базируясь на знаниях о множественности, плеiotропности и синергизме участвующих в реакциях воспаления цитокинов, становится очевидным, что состояние всего цитокинового баланса не будет достоверно отображать выявление в ротовой жидкости содержания одного из цитокинов. Поэтому только оценка содержания не менее двух-трех медиаторов из оппозитных подгрупп позволит получить значимые сведения для оценки сбалансированности состояния местного иммунитета. Параметры цитокинового профиля НРЖ по уровню провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ), а также их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) у па-

Таблица 1. Критерии компенсации углеводного обмена при сахарном диабете I типа

Показатели		Компенса-ция	Субкомпен-сация	Декомпен-сация
HbA1c, (%)		6,0–7,0	7,1–7,5	> 7,5
Самоконтроль глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л (мг%)	Гликемия натощак	5,0–6,0	6,1–6,5	> 6,5
		(90–109)	(110–120)	(> 120)
	Постпрандиальная гликемия (2 ч после еды)	7,5–8,0	8,1–9,0	> 9,0
		(136–144)	(145–160)	(> 160)
	Гликемия перед сном	6,0–7,0	7,1–7,5	> 7,5
		(110–126)	(127–135)	(> 135)

Таблица 2. Показатели цитокинового профиля нестимулированной ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп (пг/мл), ($M \pm m$), ($p \leq 0,05$)

Параметры	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		Стадия компенсации	Стадия декомпенсации
ИЛ-1 β	27,04 $\pm$ 4,23	34,28 $\pm$ 3,29	61,63 $\pm$ 5,18
ИЛ-6	19,67 $\pm$ 1,18	22,93 $\pm$ 1,47	45,11 $\pm$ 3,26
ИЛ-6SR	148,76 $\pm$ 24,07	159,21 $\pm$ 27,34	273,46 $\pm$ 34,69
ФНО α	3,95 $\pm$ 0,74	16,56 $\pm$ 3,51	11,17 $\pm$ 2,34
ФНО α RII	102,38 $\pm$ 13,61	94,42 $\pm$ 11,76	73,27 $\pm$ 12,83
ИФН- γ	17,78 $\pm$ 4,18	16,25 $\pm$ 4,03	18,46 $\pm$ 5,54
ИЛ-4	12,33 $\pm$ 2,72	10,97 $\pm$ 3,12	7,61 $\pm$ 1,93
ИЛ-10	177,26 $\pm$ 53,91	168,64 $\pm$ 47,53	194,38 $\pm$ 66,14
ИЛ-13	64,57 $\pm$ 26,28	60,86 $\pm$ 21,03	42,03 $\pm$ 14,67
ИЛ-1 β /ИЛ-10	0,43 $\pm$ 0,16	0,41 $\pm$ 0,19	1,57 $\pm$ 0,61

циентов исследуемых групп представлены в табл. 2.

ИЛ-1 — провоспалительный, гипертермический цитокин, обладающий широким спектром иммунологической, неиммунологической активности и синергически усиливающий синтез ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12. Способность при иммунном ответе и воспалительной реакции стимулировать активность лимфоцитов и лейкоцитов является наиболее значимым свойством ИЛ-1. Кроме того, усиление экспрессии на клетках эндотелия контактных молекул и активирование остеокластов повышает проницаемость и резорбцию костной ткани. Опубликованные результаты исследований свидетельствуют, что ИЛ-1 β является ключевым медиатором, инициирующим замедление процессов секреции инсулина, а также стимулирующим экспрессию гена, ответственного за кодирование индуцибельной синтазы оксида азота (NOS₂). Цитотоксичное действие ИЛ-1 на островки Лангерганса у человека происходит только при согласованном действии с ФНО α и/или ИФН- γ , причем смерть β -клеток наступает, в основном, от апоптоза. В проведенных нами исследованиях выявлено, что у детей с СД I типа в НРЖ отмечается гиперпродукция ИЛ-1 β в сравнении со здоровыми детьми, причем прирост показателей в стадии декомпенсации ($143,8 \pm 8,4\%$) достигает наиболее высокого уровня по отношению к приросту в стадии компенсации ($26,8 \pm 1,9\%$). С нашей точки зрения, увеличение содержания саливарного ИЛ-1 β обусловлено формированием и развитием активных иммунных процессов в островках Лангерганса, подтверждая научные сведения о регулирующем действии ИЛ-1 на функцию β -клеток.

ИЛ-6 — провоспалительный, плейотропный цитокин, относящийся к центральным регуляторам кровотока и иммунитета. ИЛ-6 является маркером системного воспаления и обладает широким спектром биологического действия: торможение секреции тиреоидстимулирующего гормона, регулирующего функцию щитовидной железы; стимулирование секреции гормона роста; усиление липолиза (расщепления жиров под действием липазы) и окисления жирных кислот; поддержание гомеостаза глюкозы путем усиления ее продукции печенью и снижения потребления мышечной тканью. Данное влияние

осуществляется посредством аутокринных и паракринных механизмов не только локально, но и дистанционно (аналогично действию гормонов). Современные сведения о роли ИЛ-6 в этиопатогенезе СД I типа у детей ограничены и противоречивы. По одним данным, ИЛ-6 относится к антидиабетическим цитокинам. Анализ результатов других исследований свидетельствует, что при диабетической нефропатии у детей с СД I типа отмечается повышение образования ИЛ-6 в мезенхимальных глобулярных клетках почки, что обусловлено полиморфизмом гена данного цитокина и неспецифическим генерализованным воспалением. В проведенных нами исследованиях выявлено, что у детей с СД I типа в сравнении со здоровыми детьми наблюдается усиление образования и повышение уровня саливарного ИЛ-6 и его растворимого рецептора ИЛ-6SR, причем прирост величин в стадии декомпенсации ($129,3 \pm 6,9\%$ и $83,8 \pm 5,1\%$ соответственно) достигает наиболее высоких значений по отношению к приросту в стадии компенсации ($16,6 \pm 1,3\%$ и $7,0 \pm 0,6\%$ соответственно). По нашему мнению, гиперпродукция, повышение уровня циркулирующего ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6SR в НРЖ, особенно в декомпенсированной фазе, свидетельствует об усилении антигенной нагрузки, отражая общее воспаление в макроорганизме. Комплекс перечисленных факторов создает предпосылки для хронизации острых и обострения хронических воспалительных процессов в полости рта.

ФНО (фактор некроза опухоли) — маркер неспецифического генерализованного воспаления, типичный воспалительный цитокин, обладающий широким спектром биологического действия: участие в патогенезе большого числа заболеваний; важнейший компонент стресса; цитотоксическое действие на клетки отдельных опухолей; влияние на метаболизм глюкозы посредством растворимого рецептора RI. **ФНО α (кахектин)** — один из двух видов фактора некроза опухоли, продуцирующийся макрофагами в ответ на действие бактерий, вирусов, иных иммунных медиаторов. Основные проявления биологической активности ФНО α : избирательная цитотоксичность в отношении некоторых опухолевых клеток; активация гранулоцитов, макрофагов, эндотелиоцитов, гепатоцитов, остеокластов, хондроцитов; участие

в синтезе провоспалительных цитокинов; стимулирование пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, фибробластов, эндотелиоцитов, гемопоэтических клеток, Т- и В-лимфоцитов; усиление поступления в кровь из костного мозга нейтрофилов; противоопухолевая, противовирусная активность; участие в сопутствующем воспалению реакциях (защитных, деструктивных, репаративных); медиатор деструкции тканей при длительном, хроническом воспалении. Согласно современным знаниям, ФНО- α — один из ведущих цитокинов, который при одномоментном применении с ИЛ-1 и ФНО- α , индуцирует апоптоз инсулинпродуцирующих клеток. Имеющиеся данные о патогенетическом действии ФНО- α на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы также требуют более углубленного изучения. По результатам, полученным в опытах *in vitro*, доказан деструктивный эффект ФНО- α в отношении островков Лангерганса, выделенных из поджелудочной железы человека. Согласно данным других исследователей, в суспензии изолированных островков Лангерганса содержится значительное число клеток панкреатических протоков, связанных с β -клетками, способными самостоятельно секретировать ФНО- α . Результаты наших исследований позволяют заключить, что у детей с СД I типа в сравнении со здоровыми детьми отмечается гиперпродукция и увеличение содержания саливарного ФНО- α , причем в компенсаторной стадии ($319,2 \pm 18,7\%$) прирост параметров достигает наиболее высоких показателей в сравнении с приростом аналогичных значений в стадии декомпенсации ($182,8 \pm 11,6\%$). С нашей точки зрения, гиперпродукция, повышение уровня циркулирующего ФНО- α в НРЖ при СД I типа характеризует процессы деструкции β -клеток, объективно отображая интенсивность аутоиммунных процессов, происходящих в поджелудочной железе. Очевидно, что высокий уровень саливарного ФНО- α присущ ранним стадиям деструкции β -клеток и является предиктором (прогностическим параметром) проявлений доклинической стадии заболевания.

Оценка динамики снижения уровня саливарного растворимого рецептора ФНО α II типа у детей с СД I типа в сравнении со здоровыми детьми (стадия компенсации — $7,8 \pm 0,4\%$; стадия декомпенсации —

28,4 ± 1,9%) при увеличении содержания самого цитокина (ФНО-α) свидетельствует о потенцировании биологической активности ФНОα с нарастанием тяжести течения эндокринопатологии. По нашему мнению, разнонаправленная динамика изменения содержания растворимых рецепторов в НРЖ (увеличение ИЛ-6SR при снижении ФНОα II типа), обусловленная перенапряжением регуляторных механизмов и дисбалансом уровня растворимых рецепторов, указывает на усиление провоспалительной активности и реализацию провоспалительных свойств данных цитокинов (ИЛ-6, ФНОα).

ИФН (интерфероны) — плейотропные, провоспалительные цитокины первого типа, обладающие обширным диапазоном биологического действия: цитостатическим, противовирусным, противоопухолевым, антипролиферативным, антинеопластическим. Являясь модуляторами реактивности, ИФН относятся к важнейшим иммунорегуляторам иммунной системы человека. В результате воздействия антигенов, вирусов и митогенов, большинство ИФН секретируется клетками крови и костного мозга, однако способность к продуцированию ИФН имеют практически все виды клеток. Из трех классов ИФН (ИФН-α — I тип лейкоцитарный, антивирусный; ИФН-β — I тип фибробластный, лимфотоксин; ИФН-γ — II тип, эндотоксин) выраженное локальное цитотоксическое действие на инсулинпродуцирующие клетки островков Лангерганса человека оказывают ИФН-γ за счет усиления экспрессии антигенов (МНС I, МНС II, адгезивных молекул) на различных клеточных типах, особенно в сочетании с ФНО-α и ИЛ-1. Тем не менее, существует гипотеза, что в патогенезе СД I типа у детей наиболее значимую роль играет ИФН-α, т.к. возникающее при энтеровирусной патологии существенное повышение в периферической крови уровня именно ИФН-α оказывает непосредственное цитотоксическое действие на панкреатические β-клетки.

Данные, полученные различными авторами при исследовании циркулирующего ИФН-γ в биологических жидкостях человека при предиабете и СД I типа, противоречивы и неоднозначны. Опубликованные результаты одних авторов свидетельствуют, что в сыворотке крови у детского населения с впервые выявленным СД I типа наблюдается

существенное повышение уровня ИФН-γ, особенно после митогенной стимуляции. Сведения, полученные другими специалистами указывают, что после стимуляции митогенами CD3⁺-клеток сыворотки крови у детей и подростков с впервые выявленным СД I типа установлено понижение уровня секреции ИФН-γ. Снижение числа клеток, содержащих ИФН-γ в CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитах сыворотке крови у детского населения с СД I типа в сравнении с параметрами здоровых детей, обусловлено, по мнению авторов, не только деструкцией β-клеток из-за чувствительности к вирусным инфекциям, но и миграцией CD4⁺- и CD8⁺-популяций лимфоцитов в воспалительный очаг. Данные наших исследований позволяют утверждать, что у больных детей с СД I типа, в сравнении с детьми без эндокринопатологии (нормогликемическими), отсутствуют статистически достоверные изменения содержания ИФН-γ в НРЖ.

ИЛ-4 — противовоспалительный, плейотропный цитокин второго типа, естественный ингибитор воспаления, продуцирующийся, в основном, базофилами (тучными клетками) и активированными Th2-лимфоцитами, причем высокоаффинный рецептор (CD 124) к данному цитокину обнаружен на различных не- и гемопоэтических клетках. ИЛ-4 обладает широким спектром биологического действия: антидиабетическое; регуляция ангиогенеза; развитие и дифференцирование иммунокомпетентных клеток; способность к ослаблению клеточного иммунитета при стимулировании механизмов гуморального иммунитета; усиление эозинофилии; аккумуляция тучных клеток; секреция IgG4; местная противоопухолевая активность; стимулирование популяции цитотоксических Т-лимфоцитов; инфильтрация опухоли эозинофилами; подавление освобождения цитокинов воспаления (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-8) и простагландинов из активированных моноцитов; продукция цитокинов Th-1-лимфоцитами (ИЛ-2, ИФН-γ). Сведений о биологической роли ИЛ-4 при СД I типа у человека чрезвычайно мало, и они находятся в фазе накопления материала. По данным одних авторов, у детского населения с СД I типа не выявлено статистически значимых изменений уровня ИЛ-4 не только циркулирующего, но и после *in vitro* стимуляции мононуклеаров фитогемагглютини-

ном. Результаты исследований других авторов позволяют утверждать, что у больных детей с начальной стадией СД I типа, в сравнении со здоровыми детьми с нормогликемией, отмечается снижение уровня ИЛ-4 в биологических жидкостях, а также его продукции Т-клетками и мононуклеарами после их стимуляции митогенами. Полученные результаты наших исследований свидетельствуют, что у детей с СД I типа, в сравнении со здоровыми детьми, отмечается снижение содержания ИЛ-4 в НРЖ, причем в стадии декомпенсации падение уровня ИЛ-4 наиболее выражено (38,3 ± 2,3%) по отношению к темпам уменьшения показателей в компенсаторной стадии (11,0 ± 0,9%). С нашей точки зрения, динамика понижения уровня циркулирующего ИЛ-4 в НРЖ у детей с СД I типа при снижении компенсации заболевания указывает на четко обозначенную защитную функцию данного цитокина в развитии эндокринопатологии. Подтверждение полученных результатов о защитной роли ИЛ-4 в развитии СД I типа являются сведения о значительном полиморфизме области INS-гена, не принадлежащего к HLA-региону и регулирующего секрецию IL-4 и IL-4R, а также данные о том, что при преинкубации ИЛ-4 с инсулинпродуцирующими клетками островков Лангерганса предупреждается апоптоз, инициируемый комбинацией «ИЛ-1 + ФНО-α + ИФН-γ».

ИЛ-10 (человеческий) — противовоспалительный цитокин второго типа, источником секреции которого являются макрофаги, CD4⁺-клетки (Th1, Th2), В-лимфоциты, тимокиты, тучные клетки (мастоциты, лаброциты), кератиноциты. ИЛ-10 обладает широким спектром биологического действия: регулятор ангиогенеза; активатор продукции иммуноглобулинов G4 и A; биорегулятор функции миелоидных, лимфоидных клеток; активатор роста тучных клеток, стволовых кровяных клеток, тимокитов; стимулятор секреции иммуноглобулинов и β-клеточной дифференциации; усилитель цитотоксичности Т-клеток; ингибитор функции моноцитов/макрофагов и синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН-γ, ФНО-α), продуцируемых различными клетками; блокиратор костной резорбции. Опубликованные научные результаты свидетельствуют, что значительное число авторов причисляют

ИЛ-10 к цитокинам, обладающим антидиабетическим действием. Однако другая часть исследователей, базируясь на экспериментальных работах, утверждают, что защитное действие при развитии СД I типа выражено только у ИЛ-4. Полученные результаты наших исследований указывают, что у больных детей с СД I типа, в сравнении со здоровыми детьми, отсутствуют статистически достоверные изменения содержания циркулирующего ИЛ-10 в НРЖ. С нашей точки зрения, незначительная динамика изменения уровня саливарного ИЛ-10 у детей с СД I типа на различных фазах компенсации заболевания в пределах статистических погрешностей обусловлена существенной вариабельностью индивидуальных показателей, а также влиянием других неизученных механизмов.

ИЛ-13 — полифункциональный, противовоспалительный цитокин второго типа, угнетающий функции макрофагов и выполняющий базовую роль в регулировании иммунных реакций. ИЛ-13 секретируется в Т-клетках CD4⁺, CD8⁺, в нейтрофилах и некоторых неиммунных клетках. Ген ИЛ-4Rα, локализованный на хромосоме 16p11.2–12.1, и ген ИЛ-13, находящийся на хромосоме 5q31 около гена ИЛ-4, участвуют в регуляции биологического действия обоих цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-13). ИЛ-13 имеет широкий спектр биологического действия: блокирует образование макрофагами провоспалительных цитокинов и молекул окиси азота, имеющих цитотоксические компоненты; стимулирует секрецию иммуноглобулинов плазматическими клетками и дифференцировку Т-клеток; обладает индуцирующим эффектом на экспрессию МНС II класса, CD23, CD71, CD72 на В-лимфоцитах; активирует экспрессию на моноцитах МНС II, CD11b, CD18, CD29, CD49; стимулирует антиген-презентирующие функции макрофагов; содействует в переключении синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgE, IgG4; ингибирует на моноцитах экспрессию FcγR I, II, III и продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα, Г-КСФ, ГМ-КСФ) макрофагами; индуцирует естественными киллерными клетками синтез ИФН-γ при ингибировании их ответа на ИЛ-2. Биологическая роль ИЛ-13 у человека при СД I типа изучена недостаточно. Имеются единичные сведения свидетельствующие, что у больных с СД I типа в покое, а также после стимуляции

митогенами, уменьшается секреция ИЛ-13 мононуклеарами периферической крови. Также установлено, что после стимуляции тепловым шоковым протеином hsp60 у больных с СД I типа отмечается снижение продукции ИЛ-13 в биологических секретах.

Результаты проведенных нами исследований позволяют утверждать, что у детей с СД I типа, в сравнении со здоровыми детьми, наблюдается понижение уровня саливарного ИЛ-13, причем в фазе декомпенсации снижение величины ИЛ-13 наиболее существенно ($34,9 \pm 2,1\%$) по отношению к интенсивности обычных параметров в компенсаторной фазе ($5,7 \pm 0,5\%$). По нашему мнению, динамика сокращения уровня саливарного ИЛ-13 у детей с СД I типа при снижении компенсации заболевания объективно отражает защитно-приспособительную функцию, связанную с усилением гуморального иммунитета при активации его клеточно-опосредованного компонента в полости рта, что свидетельствует о антидиабетическом действии данного цитокина. Подтверждением полученных данных о защитной роли ИЛ-13 в развитии СД I типа являются сведения, основанные на существенном нарушении структуры гена, кодирующего ИЛ-13 у детей с отягощенной эндокринологической наследственностью и имеющими диабетассоциированные аутоантитела.

Выводы

1. Секреция и поступление в циркуляторное русло провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНОα, ИФН-γ), их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНОαRII), а также противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) имеет существенную индивидуальную вариабельность как у здоровых детей, так и у детей с диагнозом «СД I типа».

2. У детей с диагнозом «СД I типа» выявлен дисбаланс цитокинового профиля ротовой жидкости с преобладанием провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНОα, ИФН-γ) и их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНОαRII). Наличие саливарного цитокинового дисбаланса способствует формированию сдвигов в местном иммунном ответе слизистых оболочек (активации гуморального звена иммунной системы, метаболической иммуносупрессии), которые, в последующем, могут приводить к развитию и прогресси-

рованию воспалительных и аутоиммунных процессов в полости рта.

3. У детей с СД I типа цитокиновые изменения в ротовой жидкости соответствуют синдрому системного воспалительного ответа. При компенсированной форме СД I типа отмечается перенапряжение регуляторных механизмов с дисбалансом уровня растворимых рецепторов (ИЛ-6SR и ФНОα II типа), инициирующих реализацию провоспалительных свойств данных цитокинов (ИЛ-6, ФНОα). Декомпенсированная форма СД I типа обусловлена усилением системных нарушений — абсолютным повышением практически всех провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости на фоне еще более выраженного дисбаланса их растворимых рецепторов при истощении продукции противовоспалительных цитокинов.

4. Анализ уровня провоспалительных саливарных цитокинов у детей с СД I типа при увеличении степени тяжести заболевания, в сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей, выявил разнонаправленную динамику: повышение содержания ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНОα, растворимого рецептора ИЛ-6SR при снижении величины растворимого рецептора ФНОα RII. Существенный прирост в ротовой жидкости уровня циркулирующих макрофагальных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНОα), обладающих локальным и дистанционным действием, свидетельствует об усилении их ингибирующего действия на продукцию инсулина островковыми β-клетками, а повышение содержания растворимого рецептора ИЛ-6SR — на увеличение антигенной нагрузки, что объективно отражает общее воспаление в макроорганизме у детей с эндокринопатологией. Снижение уровня растворимого рецептора ФНОα II типа у детей с СД I типа при увеличении содержания самого цитокина (ФНО-α) указывает на потенцирование биологической активности ФНОα с нарастанием тяжести течения заболевания. Статистически достоверные изменения уровня ИФН-γ в ротовой жидкости у детей с СД I типа на различных стадиях эндокринопатологии не выявлены.

5. Оценка содержания противовоспалительных саливарных цитокинов у детей с диагнозом «СД I типа» на различных стадиях компенсации заболевания, по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых детей, установила снижение

уровня цитокинов второго типа (ИЛ-4, ИЛ-13), причем в стадии декомпенсации сокращение наиболее выражено по отношению к темпам уменьшения показателей в компенсаторной фазе, что указывает на их защитное противодиабетическое действие. Вариабельность индивидуальных саливарных показателей ИЛ-10 в пределах статистических погрешностей у детей с СД I типа на различных фазах компенсации заболевания свидетельствует об отсутствии статистически достоверных изменений.

6. У детей с СД I типа при усилении степени тяжести заболевания определяется активация локальной продукции и секреции цитокинов клетками полости рта с повышением коэффициента соотношения (ИЛ-1β/ИЛ-10) про- и противовоспалительных цитокинов.

7. Повышение коэффициента соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β/ИЛ-10) более 1,5 единиц является информативным диагностическим критерием декомпенсированной стадии СД I типа у детей.

8. Широкое внедрение в медицинскую современных технологий неинвазивной диагностики СД I типа у детей свидетельствует о перспективности и диагностической значимости данных исследований в рамках расширения доступных, информативных, безопасных методов, направленных на снижение риска инфицирования при парентеральных вмешательствах и повышение эффективности лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий детскому населению, обеспечив существенный экономический и медико-социальный эффект.

9. Параллельно с проведением лечебных мероприятий по поводу основного заболевания, у детского населения с СД I типа доказана целесообразность проведения комплексного стоматологического обследования с последующим диспансерным наблюдением у врачей стоматологического профиля (пародонтолога, терапевта, хирурга, ортодонта, ортопеда).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова и М.В. Шестоквой. 4-е изд-е. Вып. 4. — М., 2009. — 101 с.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова и М.В. Шестоквой. 4-е изд-е. Вып. 4. — М., 2009. — 101 с.
- Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремнинская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.
- Balabolkin M. I., Klebanova E. M., Kreminskaya V. M. Differentsialnaya diagnostika i lecheniye endokrinnykh zabolevaniy: rukovodstvo. — М.: Meditsina, 2002. — 752 s.
- Баранов А. А., Кучма В. Р. Оценка здоровья детей. Новые подходы к профилактике и оздоровительной работе в образовательном учреждении: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2008. — 424 с.
- Baranov A. A., Kuchma V. R. Otsenka zdorovya detey. Novye podkhody k profilaktike i ozdorovitel'noy rabote v obrazovatel'nom uchrezhdenii: rukovodstvo dlya vrachev. — М.: GEOTAR-media, 2008. — 424 s.
- Безруких М. М., Сонькин В. Д., Фарбер Д. А. Возрастная физиология (физиология развития ребенка). — М.: Academia, 2003. — 416 с.
- Bezrukikh M. M., Sonkin V. D., Farber D. A. Vozrastnaya fiziologiya (fiziologiya razvitiya rebenka). — М.: Academia, 2003. — 416 s.
- Дедов И. И., Кураев Т. К., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. 2-е изд. — ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 272 с.
- Dedov I. I., Kurayev T. K., Peterkova V. A. Sakharny diabet u detey i podrostkov: rukovodstvo. 2-e izd. — GEOTAR-Media, 2013. — 272 s.
- Дедов И. И., Петеркова В. А., Кураев Т. Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Педиатрия. 2010. №5. С. 1–8.
- Dedov I. I., Peterkova V. A., Kurayev T. L. Rossyskiy konsensus po terapii sakharnogo diabeta u detey i podrostkov // Pediatriya. 2010. №5. S. 1–8.
- Вавилова Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 257 с.
- Vavilova T. P. Biokhimiya tkaney i zhidkostey polosti rta. — М.: GEOTAR-Media, 2011. — 257 s.
- Гильмиярова Ф. Н. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости / под ред. Ф.Н. Гильмияровой. — М.: Изд-во «Известие», 2006. — 312 с.
- Gilmiyarova F. N. Analiticheskiye podkhody k izucheniyu pokazateley metabolizma v rotovoy zhidkosti / pod red. F. N. Gilmiyarovoy. — М.: Izd-vo «Izvestiye», 2006. — 312 s.
- Доменюк Д. А., Ведешина Э. Г., Дмитриенко С. В. и др. Влияние зубочелюстных аномалий на элементный состав и уровень резистентности смешанной слюны у детей и подростков // Стоматология детского возраста и профилактика. 2015. Т. XIV. №2 (53). С. 19–25.
- Domenyuk D. A., Vedeshina E. G., Dmitriyenko S. V. i dr. Vliyaniye zubochelyustnykh anomaly na elementnyy sostav i uroven rezistentnosti smeshannoy slyuny u detey i podrostkov // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2015. T. XIV. №2 (53). S. 19–25.
- Доменюк Д. А., Карслиева А. Г., Зеленский В. А. и др. Использование метода полимеразно-цепной реакции для идентификации маркерных пародонтопатогенов при оценке выраженности зубочелюстных аномалий у детского населения // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. Т. XIII. №3 (50). С. 26–33.
- Domenyuk D. A., Karsliyeva A. G., Zelenskiy V. A. i dr. Ispol'zovaniye metoda polimeraznoy reaktssii dlya identifikatsii markernykh parodontopatogenov pri otsenke vyrazhennosti zubochelyustnykh anomaly u detskogo naseleniya // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2014. T. XIII. №3 (50). S. 26–33.
- Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Ведешина Э. Г. и др. Комплексная оценка архитектоники костной ткани и гемодинамики тканей пародонта у детей с зубочелюстными аномалиями // Стоматология детского возраста и профилактика. 2016. Т. XV. №3 (58). С. 41–48.
- Domenyuk D. A., Davydov B. N., Vedeshina E. G. i dr. Kompleksnaya otsenka arkhitektoniki kostnoy tkani i ge-modinamiki tkaney parodontu u detey s zubochelyustnymi anomaliami // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2016. T. XV. №3 (58). S. 41–48.
- Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Ведешина Э. Г. и др. Корреляционный анализ микроэлементного состава и уровня иммуноглобулина Е в смешанной слюне у детей при использовании съемной ортодонтической аппаратуры // Стоматология детского возраста и профилактика. 2016. Т. XV. №2 (57). С. 45–53.
- Domenyuk D. A., Davydov B. N., Vedeshina E. G. i dr. Korrelyatsionnyy analiz mikroelementnogo sostava i urovnya immunoglobulina E v smeshannoy slyune u detey pri ispol'zovanii syemnoy ortodonticheskoy apparatury // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2016. T. XV. №2 (57). S. 45–53.
- Доменюк Д. А., Базиков И. А., Гевандова М. Г. и др. Микроэкология полости рта детей с врожденным несращением неба: монография. — Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. — 160 с.
- Domenyuk D. A., Bazikov I. A., Gevandova M. G. i dr. Mikroekologiya polosti rta detey s vrozhdennym nesrashcheniyem nyoba: monografiya. — Stavropol': Izd-vo StGMU, 2016. — 160 s.
- Доменюк Д. А., Коробкеев А. А., Ведешина Э. Г. и др. Особенности морфогенеза челюстно-лицевой области в сменном прикусе: монография. — Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. — 134 с.
- Domenyuk D. A., Korobkeyev A. A., Vedeshina E. G. i dr. Osobennosti morfogeneza chelyustno-litsevoy oblasti v smennom prikuze: monografiya. — Stavropol': Izd-vo StGMU, 2016. — 134 s.
- Доменюк Д. А., Зеленский В. А., Ташуева Л. В. и др. Оценка адаптационных механизмов при использовании съемной ортодонтической аппаратуры у детей // Стоматология детского возраста и профилактика. 2013. Т. XII. №1 (44). С. 50–57.
- Domenyuk D. A., Zelenskiy V. A., Tashuyeva L. V. i dr. Otsenka adaptatsionnykh mekhanizmov pri ispol'zovanii syemnoy ortodonticheskoy apparatury u detey // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2013. T. XII. №1 (44). S. 50–57.
- Доменюк Д. А., Зеленский В. А., Ташуева Л. В. и др. Оценка адаптационных механизмов при использовании съемной ортодонтической аппаратуры у детей (антиоксидантные аспекты) // Стоматология детского возраста и профилактика. 2013. Т. XII. №4 (47). С. 10–14.
- Domenyuk D. A., Zelenskiy V. A., Tashuyeva L. V. i dr. Otsenka adaptatsionnykh mekhanizmov pri ispol'zovanii syemnoy ortodonticheskoy apparatury u detey (antioksidantnye aspekty) // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2013. T. XII. №4 (47). S. 10–14.
- Доменюк Д. А., Карслиева А. Г., Зеленский В. А. и др. Оценка адаптационных механизмов при использовании съемной ортодонтической аппаратуры у детей (иммунологические аспекты) // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. Т. XIII. №1 (48). С. 35–42.
- Domenyuk D. A., Karsliyeva A. G., Zelenskiy V. A. i dr. Otsenka adaptatsionnykh mekhanizmov pri ispol'zovanii syemnoy ortodonticheskoy apparatury u detey (immunologicheskiye aspekty) // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2014. T. XIII. №1 (48). S. 35–42.

apparatury u detey (immunologicheskiye aspekty) // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2014. T. XIII. №1 (48). S. 35–42.

18. Доменюк Д. А., Карслиева А. Г., Зеленский В. А. и др. Системный анализ факторов риска возникновения и развития кариеса у детей с аномалиями зубочелюстной системы (часть I) // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. T. XIII. №3 (50). С. 40–47.

Domenyuk D. A., Karsliyeva A. G., Zelen-sky V. A. i dr. Sistemny analiz faktorov riska vozniknoveniya i razvitiya kariyesa u detey s anomaliami zubochelyustnoy sistemy (chast I) // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2014. T. XIII. №3 (50). S. 40–47.

19. Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Гильми-ярова Ф. Н. и др. Системный анализ факторов риска возникновения и развития кариеса у детей с аномалиями зубочелюстной системы (часть II) // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. T. XIII. №4 (51). С. 51–60.

Domenyuk D. A., Davydov B. N., Gilmir-yarova F. N. i dr. Sistemny analiz faktorov riska vozniknoveniya i razvitiya kariyesa u detey s anomaliami zubochelyustnoy sistemy (chast II) // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2014. T. XIII. №4 (51). S. 51–60.

20. Персин Л. С., Елизарова В. М., Дьякова С. В. Стоматология детского возраста / Учебная литература для медицинских вузов. Изд. 5-е, перераб. и доп. — М.: Медицина, 2006. — 640 с.

Persin L. S., Elizarova V. M., Dyakova S. V. Stomatologiya detskogo vozrasta / Uchebnaya literatura dlya meditsinskikh vuzov. Izd. 5-e, pererab. i dop. — М.: Meditsina, 2006. — 640 с.

21. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. №2. С. 16–22.

Simbirtsev A. S. Tsitokiny: klassifikatsiya i biologicheskiye funktsii // Tsitokiny i vospaleniye. 2004. Т. 3. №2. С. 16–22.

22. Справочник по детской стоматологии / под ред. А.С. Cameron, R.P. Widmer; перевод с англ. под ред. Т.Ф. Виноградовой, Н.В. Гинили, О.З. Топольницкого. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 288 с.

Spravochnik po detskoj stomatologii / pod red. A.S. Cameron, R.P. Widmer; perevod s angl. pod red. T.F. Vinogradovoy, N.V. Ginali, O.Z. Topolnitskogo. — М.: MEDpress-inform, 2003. — 288 с.

23. Стоматологический уровень здоровья. Рекомендации по методике определения / под ред. П.А. Леуса, Е.И. Соколовой, С.А. Васина и др. — М., 1990. — 39 с.

Stomatologichesky uroven zdorovya. Rekomendatsii po metodike opredeleniya / pod red. P.A. Leusa, Ye.I. Sokolovoy, S.A. Vasina i dr. — М., 1990. — 39 с.

24. Хаитов Р. П., Игнатова Г. А., Сидорович И. Г. Иммунопатология. Норма и патология: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2010. — 752 с.

Khaitov R. P., Ignatyeva G. A., Sidorovich I. G. Immunopatologiya. Norma i patologiya: uchebnik. 3-e izd., pererab. i dop. — М.: ОАО Izd-vo «Medi-tsina», 2010. — 752 с.

25. Эндокринология и метаболизм. Т. 2 / пер. с англ. под ред. Ф. Флеминга, Дж.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фромена. — М.: Медицина, 1985. — 416 с.

Endokrinologiya i metabolism. T. 2 / per. s angl. pod red. F. Fleminga, Dzh.D. Bakstera, A.E. Brodusa, L.A. Fromena. — М.: Meditsina, 1985. — 416 с.

26. Clore G. M., Appella E., Yamada M., Matsushima K., Gronenborn. The general characteristic of the cytokines // Biochemistry. 2004 Vol. 29. P. 1689–1696.

27. Domenyuk D. A., Tashueva L. V., Zelen-sky I. V. Evaluation of microvasculature tissues viability after the imposition of removable orthodontic appliances in children and adolescents // Archiv euromedica, 2013. Vol. 3. №1. P. 5–9.

28. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. 2009. Vol. 10. Suppl. 12. 210 p.

29. Karslieva A. G., Domenyuk D. A., Zelen-sky V. A. Mixed saliva trace element composition in children with dentoalveolar anomalies through apparatus-involved treatment // Archiv euromedica. 2014. Vol. 4. №1. P. 29–35.

30. Kukko M., Virtanen S.M., Toivonen A. et al. Geographical variation in risk HLA DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country // Diabet Care. 2004. №27 (3). P. 676–681.

31. Lévy-Marchal C., Patterson C.C., Green A. et al. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. European and Diabetes // Diabetologia. 2001. №44. Suppl 3. B75-B80.

32. Luis A. Socha, John Gowardman, Diego Silva, Manuel Correcha, Nikolay Petrosky. Elevation in interleukin 13 levels in patients diagnosed with systemic inflammatory response syndrome // Intensive Care Medicine. 2006. Vol. 32. №2. P. 244.

33. McKinney P. A., Okasha M., Parslow R. C. et al. Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK // Diabet Med. 2000. №17 (3). P. 236–242.

Поступила 09.02.2017

Координаты для связи с авторами:
355017, г. Ставрополь,
ул. Мира, д. 310

ВЫБОР МЕТОДА ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕСТАВРАЦИИ ЗУБОВ В ДЕТСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ



Программа курса:

1. Влияние морфологических, клинических и патофизиологических особенностей зубов у детей и подростков на выбор метода эндодонтического лечения и реставрации.

Заявка по учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов на соответствие установленным требованиям для НМО.

Лектор: **КОРЧАГИНА Виктория Васильевна**

Даты проведения: **20–21 мая 2017 г. (лекция + мастер-класс)**

Место проведения: **г. Москва**

Цена: **от 10 000 до 20 000 руб.**

2. Метод непрямого и прямого покрытия пульпы; метод витальной ампутации (парциальной, цервикальной и глубокой). Апексогенез. Химическая пульпотомия. Метод девитальной ампутации и экстирпации. Показания; противопоказания; материалы и медикаменты; факторы, влияющие на результат. Несколько слов о витальной экстирпации.

3. Антисептическое эндодонтическое лечение временных зубов. Апексофикация постоянных

несформированных зубов. Инструменты и медикаменты. Способы нефармакологического воздействия. Прогноз.

4. Контрольные исследования заживления пульпы и периапикальных тканей. Протоколы лечения и наблюдения.

И многое другое и полезное вы можете узнать из нашего эксклюзивного курса. Подробная программа на сайте www.stomprom.ru. — не один вопрос не останется без ответа!