

вают значительные изменения в иммунной системе. Цитокины играют особую роль в развитии любых воспалительных реакций. Цитокины являются ключевыми модуляторами как гомеостаза, так и процессов регенерации тканей. Иммунологическая реактивность больных пародонтитом вариабельна: она зависит от тяжести заболевания, его стадии, возраста и генетической предрасположенности больного, типа воспалительной реакции и ряда других факторов.

Ключевые слова: пародонт, пародонтопатогенные микроорганизмы, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, цитокины, интерлейкины, иммунный ответ.

ANNOTATION. General inflammatory diseases with destruction of periodontal tissue are widespread in dentistry, observed in 90% of the adult population worldwide and represent a serious medical and social problem. Since periodontal destruction is not only an imbalance of microorganisms in the oral cavity, but also

occurs against the background of other somatic diseases. Diagnosis and treatment of this disease creates many problems in dentistry. For this reason, the etiology, pathogenesis and even the name of the disease have remained controversial for many years. This leads to many classifications of diseases. Over the past decades, significant progress has been made in understanding the etiopathogenesis of various forms of chronic generalized periodontitis and their interaction with other organ systems. In addition, special importance was attached to the sanitation of the oral cavity and treatment of systemic conditions, in particular, peptic ulcers of the gastrointestinal tract. This article provides information about the main etiological factors in the development of periodontal diseases, as well as views on the mechanisms of their development from the point of view of modern dentistry.

Key words: periodontology, etiology, pathogenesis, periodontitis, periodontal pocket, microorganisms, periodontopathogens.

УДК: 616.311.2-002.153—07-08-053.2/4

ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ КОСТНОЙ ТКАНИ В У ДЕТЕЙ



¹Гулямов С.С., ²Абдуллаев Ж.Р., ²Ахмадалиев Н.Н.

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт

²Ташкентский государственный стоматологический институт

Выявление биохимических, физиологических нарушений в деятельности организма и их дальнейшая коррекция зависит от значений показателей физического развития у соматически здоровых подростков. Представление о сложных механизмах контроля над ростом и развитием организма могут дать исследования факторов роста и их рецепторов, а также маркеров остеогенеза.

Качество жизни подростков во многом определяется состоянием опорно-двигательного аппарата (ОДА). В последние годы

увеличивается рост патологии ОДА у подростков, а распространенность сниженной относительно нормативных показателей для указанного возраста минеральной плотности кости составляет 16–38%, что является важной социально-гигиенической проблемой и увеличивает тяжесть медико-социальных последствий. Проведенные ранее научные исследования [9,17,21] доказывают, что именно в подростковом возрасте количественные

и качественные изменения уровня гормонов в организме ведут к развитию первичного остеопороза и играют огромную роль в формировании вторичного остеопороза. Поэтому так важно определить исходное состояние кости, скорость и качество процессов ее обновления, а также уровень процессов ремоделирования.

Как остеобласты, так и остеокласты происходят из прекурсов, происходящих из костного мозга. Предшественниками остеобластов являются мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки, которые также дают начало стромальным клеткам костного мозга, хондроцитам, мышечным клеткам и адипоцитам [2-5], тогда как предшественниками остеокластов являются гемопоэтические клетки линии моноцитов/макрофагов [3,6,18]. Задолго до того, как эти клетки можно было культивировать, подозревалось существование мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток [8], основываясь на доказательствах того, что фибробластические колонии, образованные в культурах адгезивных клеток костного мозга, могут дифференцироваться при соответствующих стимулах в каждую из вышеупомянутых клеток; эти предшественники были названы колониеобразующими фибробластами (КОЕ-Ф). При культивировании КОЕ-Ф в присутствии β -глицерофосфата и аскорбиновой кислоты большинство колоний образуют минерализованный костный узел; эти костеобразующие колонии известны как КОЕ-остеобласты (КОЕ-ОБ) [9,17]. Предшественники остеобластов могут происходить не только из стромальных мезенхимальных предшественников костного мозга, но и из перицитов – мезенхимальных клеток, прикрепленных к эндотелиальному слою сосудов [10]. В то время как предшественники остеокластов достигают кости из кровообращения, предшественники остеобластов, скорее всего, достигают кости путем миграции предшественников из соседних соединительных тканей.

Развитие и дифференцировка остеобластов и остеокластов контролируются факторами

роста и цитокинами, продуцируемыми в микроокружении костного мозга, а также молекулами адгезии, которые опосредуют межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия. Некоторые системные гормоны, а также механические сигналы также оказывают мощное влияние на развитие и дифференцировку остеокластов и остеобластов. Несмотря на то, что еще предстоит установить множество вопросов, касающихся функционирования этой сети, возникло несколько тем [11,19,24]. Во-первых, некоторые из факторов роста и цитокинов контролируют производство друг друга каскадным образом и, в некоторых случаях, образуют петли положительной и отрицательной обратной связи. Во-вторых, между ними существует обширная функциональная избыточность. В-третьих, некоторые из тех же факторов способны влиять на дифференцировку как остеобластов, так и остеокластов. В-четвертых, системные гормоны влияют на процесс образования остеобластов и остеокластов через их способность контролировать выработку и/или действие местных медиаторов.

В дополнение к факторам роста костные клетки продуцируют белки, которые модулируют активность факторов роста, связываясь с ними и тем самым предотвращая взаимодействие с их рецепторами, конкурируя за одни и те же рецепторы или стимулируя активность определенного фактора. Например, остеобласты продуцируют несколько IGF-связывающих белков (IGFBP). Из них IGFBP-4 связывается с IGF и блокирует его действие, тогда как IGFBP-5 способствует стимулирующему действию IGF на остеобласты [20]. За последние несколько лет также было обнаружено несколько белков, способных противодействовать действию BMP. Из них ноггин, хордин и цербер были первоначально обнаружены в организаторе Шпемана эмбриона *Xenopus* и, как было показано, необходимы для развития нейронов или головы [22,25]. Ноггин и хордин ингибируют действие BMP, связываясь непосредственно и с высоким сродством с последними

белками [1,27,31]. Такое связывание высокоспецифично для BMP-2 и 4, так как noggin связывает BMP-7 с очень низким сродством и не связывает TGF β 3 или IGF-I. Добавление человеческого рекомбинантного ноггина к культурам клеток костного мозга нормальных взрослых мышей ингибирует не только образование остеобластов, но и остеокластов, и эти эффекты могут быть обращены вспять экзогенным BMP-2 [13]. В соответствии с этими данными, транскрипты и белки рецепторов BMP-2 и -4 и BMP-2/4 обнаруживаются в культурах костного мозга и в стромальных/остеобластических клеточных линиях, полученных из костного мозга, а также в цельной кости взрослого человека мышей. Экспрессия ноггина также была задокументирована во всех этих клеточных препаратах. Эти данные указывают на то, что BMP-2 и -4 экспрессируются в костном мозге в постнатальной жизни и служат для поддержания непрерывного снабжения остеобластами.

Поскольку ранние стадии кроветворения и остеокластогенеза протекают по идентичным путям, неудивительно, что большая группа цитокинов и колониестимулирующих факторов, участвующих в кроветворении, также влияет на развитие остеокластов [28]. К этой группе относятся интерлейкины IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, фактор ингибирования лейкемии (LIF), онкостатин M (OSM), цилиарный нейротропный фактор (CNTF), фактор некроза опухоли (TNF), гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), M-CSF и лиганд c-kit. В отличие от вышеупомянутых цитокинов, стимулирующих развитие остеокластов, IL-4, IL-10, IL-18 и интерферон ингибируют развитие остеокластов. В случае IL-18 эффект опосредован через GM-CSF [29].

IL-6 привлек особое внимание из-за доказательств того, что он играет патогенетическую роль в нескольких болезненных состояниях, характеризующихся ускоренным remodelированием кости и чрезмерной очаговой или системной резорбцией кости [30]. IL-6 продуцируется на высоких уровнях

клетками стромальной / остеобластической линии в ответ на стимуляцию множеством других цитокинов и факторов роста, таких как IL-1, TNF, TGF β 3, PDGF и IGF-II [31,33]. Связывание IL-6 или других членов того же семейства цитокинов (IL-11, LIF, OSM) с цитокин-специфическими клеточными рецепторами (в случае IL-6 - IL-6Ra) вызывает рекрутирование и гомо- или гетеродимеризацию сигнал-трансдуцирующего белка gp130, который затем фосфорилируется тирозином членами семейства тирозинкиназ (JAKs) семейства Janus (JAKs) [34]. Это событие приводит к фосфорилированию тирозина нескольких последующих сигнальных молекул, включая мемберы преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT) семейства факторов транскрипции [15,26]. Фосфорилированные STAT, в свою очередь, подвергаются гомо- и гетеродимеризации и транслоцируются в ядро, где они активируют цитокин-чувствительную транскрипцию гена (17). α -субъединица рецептора IL-6 также существует в растворимой форме (sIL-6R), но, в отличие от большинства растворимых цитокиновых рецепторов, она функционирует как агонист, связываясь с IL-6, а затем взаимодействуя с мембраноассоциированным gp130 для стимуляции передачи сигналов JAK/STAT [24]. С другой стороны, растворимая форма gp130 блокирует действие IL-6 [28].

Два основных гормона гомеостатической системы кальция, а именно ПТГ и 1,25-дигидроксикальцитрол D3 [1,25-(OH) $_2$ D $_3$], являются мощными стимуляторами образования остеокластов [7]. Способность этих гормонов стимулировать развитие остеокластов и регулировать всасывание и выведение кальция из кишечника и почек, соответственно, являются ключевыми элементами внеклеточного гомеостаза кальция. Кальцитонин, третий из классических костнорегулирующих гормонов, ингибирует развитие и активность остеокластов и способствует апоптозу остеокластов. Хотя антирезорбтивные свойства кальцитонина использовались при лечении заболеваний костей с повышенной резорбци-

ей, роль этого гормона в физиологии костей у людей, если таковая имеется, остается под вопросом [5,8,19]. ПТГ, пептид, связанный с ПТГ, и $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ стимулируют продукцию IL-6 и IL-11 стромальными/остеобластическими клетками [11,30,33]. Некоторые другие гормоны, включая эстроген, андроген, глюкокортикоиды и T_4 , оказывают мощное регуляторное влияние на развитие остеокластов и остеобластов, регулируя продукцию и/или действие нескольких цитокинов [10,20,27].

В дополнение к аутокринным, паракринным и эндокринным сигналам, для развития остеокластов и остеобластов также необходимы межклеточные и клеточные матричные взаимодействия [29,30]. Такие взаимодействия опосредуются белками, экспрессируемыми на поверхности этих клеток, и отвечают за контакт между предшественниками остеокластов со стромальными/остеобластическими клетками и фасилитацию действия паракринных факторов, закрепленных на поверхности клеток, которые необходимы для развития костных клеток. Молекулы адгезии также участвуют в миграции остеобластов и предшественников остеокластов из костного мозга в места ремоделирования кости, а также в клеточной поляризации остеокластов и начале и прекращении остеокластической резорбции кости. Что еще более важно, для целей этого обзора молекулы адгезии играют роль в контроле развития и апоптоза остеобластов и остеокластов [25,30,33].

На сегодняшний день в англоязычной и русскоязычной литературе отводится огромная роль исследованию факторов роста и маркеров остеогенеза в крови людей. Однако большая часть работ посвящена исследованию факторов роста и маркеров у больных людей остеопорозом. В научной литературе приводятся сравнения различных факторов роста при двух и более близких между собой патологиях. При этом недостаточно четко разграничен возраст больных людей. В основном, исследования сыворотки крови

проведены либо у беременных женщин, детей и людей пожилого возраста. В связи с этим, было решено провести исследования сыворотки крови и ротовой жидкости у подростков, а также проанализировать содержание маркеров зубной ткани в крови и ротовой жидкости у подростков с кариесом на фоне нарушения опорно-двигательного аппарата.

Литература

1. Аббакумова Л.Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. // Педиатр. - 2016. - Т. 7. - № 2 - С. 5-39.
2. Ахмадалиев Н. Н., Нуров Н. Б., Нурова Ш. Н. Выявление динамики изменений в содержании незаменимых аминокислот в крови у детей школьного возраста с зубочелюстными аномалиями // Материалы. - 2016. - С. 69-70.
3. Ахполова В. О., Брин В. Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция / Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2017. - С. 38-46.
4. Баранова А.А. Физиология роста и развития детей (теоретические и клинические вопросы). М. ГЭОТАР-Медиа. - 2000. - 432 с.
5. Бердюгина О.В. Иммунологический мониторинг замедленного остеогенеза // Медицинская иммунология. - 2008. - Т.10, № 4-5. - С. 371-378.
6. Блинов М. С., Бородулина И. И., Тегза Н. В. Признаки дисморфо-генеза зубочелюстно-лицевой системы при недифференцированной дис-плазии соединительной ткани // Институт Стоматологии. - 2018. - №8 - С. 94-96.
7. Будова А.П., Балашов А.Т. Опыт использования остеоденситометрии в педиатрической популяции Мурманской области // Матер. II конф. «Проблема остеопороза в травматологии ортопедии». - 2003. - С. 8-9.
8. Гильмиярова Ф.Н., Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки

крови и ротовой жидкости //Пародонтология. -2017. – Т. XXII. -№2(83). –С.53-60.

9. Джинальди Л., Ди Бенедетто, МС; Де Мартинис, М. Остеопороз, воспаление и старение //Иммунология старение. – 2005. -№2. –С.14.

10. Долгов В.В., Ермакова И.Л. Лабораторная диагностика нарушений обмена минералов и заболеваний костей // Остеопороз и остеопатии. -2000. №3. -С. 41-48.

11. Ивченко Л.Г., Быков И.М., Басов А.А., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Будаичев Г.М.-А., Иванюта С.О. Разработка и обоснование алгоритма оценки метаболизма костной системы у детей с сахарным диабетом первого типа //Кубанский научный медицинский вестник. -2018. №25(5). –С.35-47. DOI: 10.25207/1608-62282018-25-5-35-47

12. Жумаев Л., Ахмадалиев Н. Оценка состояния метаболизма соединительнотканых структур у больных с заболеваниями слюнных желез //Stomatologiya. – 2021. – Т. 1. – № 1 (82). – С. 13-15.

13. Каладзе Н.Н., Райда А.И. и др. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании стоматологической патологии у подростков с функциональными билиарными расстройствами //Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. -№2. –С.55-71

14. Кадурина Т. И., Енусаев С. Ф., Арсентьев В. Е. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Часть 2. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2016.

15. Корнилов Н.В., Михайлов С.А., Малинин В.Л. Определение минеральной плотности костной ткани подростков и юношей Санкт-Петербурга с целью ранней профилактики остеопороза //Травматология и ортопедия России. -2004. -№1. -С.36-43.

16. Крукович Е.В., Плехова Н.Г., Каблуков Д.А., Корнеева Е.А., Матиенко Л.М. Особенности структурно-функционального

состояния опорно-двигательного аппарата и кальций регулирующих гормонов у здоровых подростков // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. –С.28-34.

17. Мишутина О. Л. Диагностика стоматологических проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани у детей и особенности лечения больных стоматологом. - Смоленск: Медарт; 2006.

18. Олимов, С.Ш., Саидов, А.А., Гаффаров, С.А., Ахмадалиев Н.Н. Значение матриксных металлопротеаз при патологии височно-нижнечелюстного сустава у детей //Мед. Журнал Узбекистана. – 2019. №3. – С.32-35.

19. Орехова Л. Ю., Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Александрова А. А. Дисплазия соединительной ткани как общемедицинская и стоматологическая проблема. // Пародонтология. - 2010. - Т.15. - №1 (54) - С.8-14.

20. Сулимов А. Ф., Еригорович Э. Ш. Клиническое состояние пародонта у лиц с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. //Институт стоматологии. - 2004. - №4 - С. 89-91.

21. Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность // Журнал акушерства и женских болезней. -2018. №67(3). –С.83-94.

22. Хенриксен К., Нойцкий-Вульф А.В., Боневальд Л.Ф., Карсдал МА Локальная коммуникация по ремоделированию костей и внутри них //Кость. -2009. –Т.44. –С.1026-1033

23. A preliminary study on osteoinduction of two kinds of calcium phosphate ceramics / H. Yuan, K. Kurashina, J. D. de Bruijn, Y. Li // Biomaterials. - 2019. -Is. 19. - P. 1799-1806.

24. Ajai S., Sabir A., Mahdi A., Srivastava R.N. Evaluation of serum alkaline phosphatase as a biomarker of healing process progression of simple diaphyseal fractures in adult patients // International Research Journal of Biological Sciences. 2013. V. 2. P. 40–43.

25. Camacho N.P., Landis W.J., Boskey A.L. Mineral changes in a mouse model of

osteogenesis imperfecta detected by Fourier transform infrared microscopy // *Connective tissue research*. 2016. V. 35 (1–4). P. 259–265.

26. Coulibaly M.O., Sietsema D.L., Burgers T.A., Mason J. et al. Recent advances in the use of serological bone formation markers to monitor callus development and fracture healing // *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*. 2010. V. 20. P. 105–127.

27. Čulić S., Labar B., Marušić A. et al. Correlations among age, cytokines, lymphocyte subtypes, and platelet counts in autoimmune thrombocytopenic purpura // *Pediatric blood & cancer*. 2016. V. 47. P. 671–674.

28. Khosla S., Westendorf J.J., Mödder U.I. Concise Review: insights from normal bone remodeling and stem cell based therapies for bone repair // *Stem Cells*. 2010. V. 28. P. 2124–2128.

29. Laine C.M., Laine T. Diagnosis of osteoporosis in children and adolescents // *European Endocrinology*. 2013. V. 9, №. 2. P. 141–144.

30. Prior J.C. Progesterone for the prevention and treatment of osteoporosis in women. // *J Climacteric* 2018; 21(4): 366–374.

31. Sas A.A., Jamshidi Y., Zheng D., Wu T. et al. The age-dependency of genetic and environmental influences on serum cytokine levels: A twin study // *Cytokine*. 2012. V. 60. P. 108–113.

32. Seibel M.J. Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis // *Clinical Biochemist Reviews*. 2006. V. 27. 123 p.

33. Van der Sluis I.M.S., de Muinck Keizer-Schrama M. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001. V. 14. P. 817–832.

34. Yamagiwa H., Tokunaga K., Hayami T., Hatano H. Expression of metalloproteinase-13 (Collagenase-3) is induced during fracture healing in mice // *Bone*. 2019. V. 25. P. 197–203.

АННОТАЦИЯ. В статье предоставлены литературные данные биохимических, физиологических нарушений в деятельности организма и их дальнейшей коррекции у детей с патологией опорно-двигательного аппарата. Проведенные научные исследования доказывают, что в подростковом возрасте количественные и качественные изменения уровня гормонов в организме ведут к развитию первичного остеопороза и играют огромную роль в формировании вторичного остеопороза.

Ключевые слова: патология опорно-двигательного аппарата., остеокластогенез., маркеры остеогенеза., профилактика остеопороза.

ANNOTATSIIYA. Maqolada tana faoliyatidagi biokimyoviy, fiziologik buzilishlarning adabiy ma'lumotlari va tayanch-harakat tizimining patologiyasi bo'lgan bolalarda ularni keyinchalik davolash keltirilgan. O'tkazilgan ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, o'smirlar davrida tanadagi gormonlar darajasidagi miqdoriy va sifat o'zgarishlari birlamchi osteoporozning rivojlanishiga olib keladi va ikkilamchi osteoporozning shakllanishida katta rol o'ynaydi.

Kalit so'zlar: tayanch-harakat tizimining patologiyasi., osteoklastogenez., osteogenez belgilari., osteoporozning oldini olish.

ANNOTATION. The article presents the literature data on biochemical and physiological disorders in the body and their further correction in children with pathology of the musculoskeletal system. The conducted scientific studies prove that in adolescence, quantitative and qualitative changes in the level of hormones in the body lead to the development of primary osteoporosis and play a huge role in the formation of secondary osteoporosis.

Key words: pathology of the musculoskeletal system., osteoclastogenesis., markers of osteogenesis., prevention of osteoporosis.