

УДК 616.995.1:616.314.17-008.1-008.87-092:612.017.1

*Н.Н. Савельева*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **РОЛЬ И МЕСТО ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА I–II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ У ЛИЦ С ПАРАЗИТАРНОЙ ИНВАЗИЕЙ**

Изложены современные взгляды на роль микробов, выделенных из пародонтальных карманов, в развитии генерализованного пародонтита I–II степени тяжести хронического течения у больных с паразитозами, уточнены роль и место клеточных и гуморальных иммунных реакций в патогенезе стоматологического заболевания. Отмечается, что микроорганизмы пародонтальных карманов на фоне снижения местного иммунитета способны придавать хроническому воспалению в пародонте элементы аутоиммунного процесса, служить причиной генерализации воспалительного процесса, изначально возникшего на ограниченном участке пародонта. Установлено, что в патогенезе хронического генерализованного воспаления в пародонте у больных с паразитозами и без таковых среди гуморальных факторов иммунитета важную роль играют аутоантитела к ткани пародонта, которые через иммунные механизмы индуцируют и поддерживают воспаление.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, паразитозы, микроорганизмы, аутоиммунный процесс, мимикрия, аутоантитела.

Неослабевающий интерес ученых к проблеме заболеваний пародонта позволил в последние десятилетия решить ряд фундаментальных вопросов: установить их этиологию и патогенез, разработать методы диагностики и лечения, внедрить систему профилактических мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов и хронизации воспалительного процесса и пр. Однако отсутствие ожидаемых результатов в лечении наталкивает на мысль о том, что многие аспекты этой проблемы все еще до конца не изучены.

К интенсивно разрабатываемым сегодня направлениям исследований относится изучение взаимосвязи между заболеваниями пародонта и соматической патологией [1].

Результаты исследований подтвердили, что у пациентов с паразитозами генерализованный пародонтит (ГП) хронического течения протекает тяжелее, нежели у пациентов без паразитарной инвазии [2].

В настоящее время паразитозы рассматриваются как заболевания, в основе патогенеза которых лежит сложный комплекс взаимосвязанных и взаимозависимых патологических процессов, являющихся следствием не только повреждающего действия самих гельминтов на организм хозяина, но и его ответной реакции, имеющей и приспособительный, и повреждающий характер [3].

Механизмы патогенного воздействия паразитов, по мнению ученых [4–6], состоят в механическом повреждении слизистой оболочки; раздражении нервных окончаний подслизистой оболочки и стимуляции патологических рефлексов, выделении нейропептидов; воспалении слизистой оболочки (высвобождении протеолитических ферментов, гиалуронидазы), нарушении процессов пищеварения, всасывания; развитии дисбиоза кишечника; формировании гиповитаминоза и гипоферментоза (лактазы, инвертазы и др.); сенсбилизации организма хозяина антигенными

© Н.Н. Савельева, 2016

веществами; развитии аллергических и ауто-аллергических реакций в органах и тканях (в том числе в слизистой оболочке кишечника); увеличении местной и общей иммуносупрессии (метаболиты паразитов оказывают иммуносупрессивное действие), формировании эндогенной интоксикации; потенцировании аллергических реакций на продукты питания (непищевая аллергия); задержке роста, похудении.

Кроме прямого патогенного воздействия иммуносупрессия и алергизация при паразитозах приводят к более частому возникновению и более тяжелому течению у инвазированных лиц других заболеваний и к развитию специфических клинических проявлений [7].

Исходя из общепризнанной в настоящее время существенной роли иммунных механизмов в патогенезе ГП [8, 9] и отсутствия данных об изучении иммунологических аспектов ГП на фоне паразитозов, особый интерес представляют исследования состояния различных звеньев иммунитета у данной категории больных.

Целью настоящей работы явилось изучение роли микробов, выделенных из пародонтальных карманов в развитии ГП I–II степени тяжести хронического течения у лиц с паразитозами, уточнение роли и места клеточных и гуморальных иммунных реакций в патогенезе стоматологического заболевания.

**Материал и методы.** Было обследовано 349 человек, страдающих ГП I и II степени тяжести хронического течения, протекающим на фоне паразитарной инвазии: ГП I степени тяжести заболевания – 62 человека с энтеробиозом, 60 человек с токсокарозом, 48 человек с лямблиозом; ГП II степени тяжести – 64 человека с энтеробиозом, 60 человек с токсокарозом, 55 человек с лямблиозом (основные группы).

Группу сравнения составили 90 больных ГП I и II степени хронического течения без паразитарной инвазии: I степень тяжести заболевания – 60 человек, II степень тяжести – 30 человек.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек без патологии пародонта и хронической патологии других органов и систем. В целях исключения возрастной множественности патологии в иссле-

дованные группы (основную, сравнения и контрольную) вошли лица в возрасте 20–40 лет. Критериями исключения являлись хронические заболевания внутренних органов, сердечно-сосудистая патология, хронические заболевания нервной и эндокринной систем, аутоиммунная патология, аллергические заболевания.

Диагноз генерализованный пародонтит выставляли на основании рекомендаций ВОЗ (1995) в соответствии с МКБ-10, верифицировали с учетом патогномических клинических проявлений заболевания и данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз был поставлен на основании жалоб больных, данных анамнеза, клинического осмотра, определения индексов: индекса гигиены Грина–Вермильона (ОНИ-S), индекса РМА (С. Parma, 1960), пародонтального индекса (ПИ, Russel, 1956), индекса кровоточивости при зондировании по Н.Р. Muhlemann (1971) в модификации I. Cowell (1975) – и рентгенологических показателей в соответствии с систематикой болезней пародонта по Н.Ф. Данилевскому.

Диагноз энтеробиоз, токсокароз и лямблиоз больным с ГП ставили на кафедре медицинской паразитологии и тропических болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины (заведующий кафедрой – профессор Е.И. Бодня) в соответствии с общепринятыми критериями и методическими указаниями.

Микробиологические исследования включали выделение и идентификацию микроорганизмов с использованием техники аэробного и анаэробного культивирования. Забор материала (десневой налет, содержимое пародонтальных карманов) проводили с помощью стандартного стерильного тампона транспортной системы «Sarstedt» (Германия). Для последующего культивирования использовали набор питательных сред фирмы «Bio Merieux» (Франция): для аэробных и факультативных бактерий – шоколадный агар с РVХ; для анаэробных бактерий – Шедлер агар с добавлением 5 % эритроцитов барана; для грибов – агар Сабуро с гентамицином и хлорамфениколом. Культивирование материала на питательных средах осуществляли в термостате при температуре 37 °С 3–5 суток, анаэробных культур – в микроанаэроаэратах

фирмы «Bio Merieux». Выделенные чистые культуры идентифицировали по морфолого-культуральным и биохимическим признакам с помощью диагностических панелей «Bio Merieux»: API Staph., API Srept, API 20E, API 20, API Candida, API 20 CAUX.

Для выявления антигенов мимикрии у микроорганизмов использовали реакцию агглютинации [10], в которой реагентами выступали кроличья гипериммунная сыворотка к антигенам пародонта и патогенные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (*S. aureus*, *S. puogenes*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *Proteus*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*), выделенные от больных пародонтитом, а также сапрофиты, обычно колонизирующие слизистую десен (*S. mitis*, *S. capitis*, *S. salivarius*). В качестве контроля служили микробы, выделенные из десневой борозды больных острым гингивитом и практически здоровых лиц.

Для получения гипериммунной моноспецифической сыворотки были использованы 5 кролей породы шиншилла в возрасте 5,5–6,0 месяцев массой 2700–2800 г. Работу с животными проводили в соответствии с Европейской конвенцией об использовании экспериментальных позвоночных животных в научных целях. Все животные находились в условиях содержания, соответствующих международным нормам GLP. Гипериммунизацию кроликов проводили путем посхемного подкожного введения антигенов пародонта в следующих рассчитанных по белку дозах: 50 мкг – 100 мкг – 150 мкг – 200 мкг – 300 мкг. Интервал между инъекциями составлял 3 дня. Для определения титра антител в иммунной сыворотке использовали реакцию преципитации с белковыми водно-солевыми тканевыми антигенами [10]. Полученная гипериммунная кроличья сыворотка содержала титр преципитинов к антигенам пародонта 1:311.

Антигены пародонта получали путем водно-солевой экстракции ткани пародонта 3М раствором KCl экстракции [11]. В иммунных реакциях использовали фракцию с молекулярной массой 80 000–160 000. Содержание белка в экстракте составляло 0,7–1,0 %.

Об участии иммунных реакций в патогенезе ГП судили по уровню в сыворотке крови аутоантител к ткани пародонта, циркулиру-

ющих иммунных комплексов (ЦИК) и активности комплемента.

Концентрацию аутоантител к пародонту определяли методом ИФА на аппарате Stat Fax 303 Plus и антигенов пародонта.

Титр антител (Тат) вычисляли по формуле  $Tat = n_6/n_3$ , где  $n_6$  – оптическая плотность образцов, которые содержат сыворотку больных;  $n_3$  – оптическая плотность образцов, которые содержат сыворотку здоровых лиц. Полученные данные выражали в условных единицах (у. е.).

Активность комплемента в сыворотке крови оценивали по 50 % гемолизу тест-системы [10]. Концентрацию ЦИК в сыворотке крови определяли методом селективной преципитации ПЭГ-6000 [10].

О состоянии Т-клеточной сенсibilизации организма тканевыми антигенами пародонта судили по миграционному индексу в реакции торможения миграции лейкоцитов и продукции лимфоцитами крови в культуре *in vitro* комплекса цитокинов, определяющих развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Лейкоциты из периферической крови пациентов выделяли на 3 % желатине, лимфоциты – на градиенте фиколл-верографин (плотность 1,077) по стандартной методике.

Реакцию торможения миграции лейкоцитов ставили в классическом варианте [10]. Миграционный индекс в реакции торможения миграции лейкоцитов вычисляли при внесении в реакцию 0,1 мл стандартного раствора антигенов пародонта (0,1 мг/мл белка). Контролем служили реакции, в которые какой-либо антиген не вносили или вносили раствор антигена тонкого кишечника. Параллельно ставили реакцию торможения миграции лейкоцитов с антигенами пародонта, в которой использовались лейкоциты от больных гингивитом.

Уровень продукции лимфоцитами цитокинов (ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ) под влиянием антигенов пародонта изучали в культуре клеток *in vitro*. Мононуклеары ( $2 \times 10^6$  кл/мл) культивировали в плоскостонных планшетах (0,2 мл) в среде RPMI-1640, содержащей 10 % сыворотки плодов коровы и 80 мкг/мл гентамицина, при 37 °С в атмосфере 5 % CO<sub>2</sub>. В культуры моно-

нуклеарных клеток (в 1 мл) вносили 0,1 мл стандартного раствора антигенов пародонта (0,1 мг/мл белка) и культивировали 6 ч, после чего определяли методом ИФА содержание в культурной среде отдельных цитокинов. В контрольные образцы антигены пародонта не вносили. В работе использовали тест-системы «Вектор-Бест» (Кольцово, Новосибирск).

Статистическую обработку материалов проводили с использованием методов математической статистики для анализа полученных данных [12], в частности, методов оценки, с помощью которых с определенной вероятностью сделаны выводы относительно параметров распределения. Для определения расхождения между средними значениями использовали параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический T-критерий Вилкоксона. Найденные расхождения проверяли на уровне значимости  $p < 0,05$ . Кроме того, статистическая обработка результатов была осуществлена с помощью Microsoft Excel 2007 и программы «MedStat», согласно рекомендациям к статистической обработке медико-биологических данных [13, 14].

**Результаты и их обсуждение.** Было установлено, что положительная реакция агглютинации в высоких титрах регистрируется при использовании в реакции грамположительных кокков (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*), полученных от больных ГП как с паразитозами, так и без них. Высокие титры реакции наблюдались при использовании микробов, выделенных от больных I и II степени тяжести заболевания (табл. 1).

Как следует из приведенных данных, при II степени тяжести заболевания титры реакции агглютинации с микробами *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* у больных ГП с паразитозами и без них были достоверно выше, чем у больных ГП I степени тяжести заболевания ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что титры реакции агглютинации с грамотрицательными микробами (*Proteus*, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*) у больных ГП I степени тяжести заболевания были в 3,2–3,5 раза ниже, а у больных ГП II степени в 5,0–5,3 раза ниже, чем титры реакции агглютинации с грамположительными кокками (табл. 1).

Таблица 1. Титр реакции агглютинации кроличьей гипериммунной сыворотки к антигенам пародонта с микроорганизмами, выделенными из пародонтальных карманов больных ГП I и II степени тяжести хронического течения с паразитозами и без них

Микроорганизм	ГП I–II ст. тяжести + энтеробиоз	ГП I–II ст. тяжести + токсокароз	ГП I–II ст. тяжести + лямблиоз	ГП I–II ст. тяжести
<i>S. aureus</i>	<u>1:133±20,2</u> 1:269±20,3	<u>1:130±20,3</u> 1:260±21,4	<u>1:151±16,2</u> 1:261±21,6	<u>1:109±20,2</u> 1:250±21,1
<i>S. pyogenes</i>	<u>1:113±21,4</u> 1:236±21,5	<u>1:111±21,3</u> 1:237±21,7	<u>1:1471±15,7</u> 1:250±21,7	1:110±20,9 1:238±21,6
<i>S. epidermidis</i>	<u>1:110±19,6</u> 1:201±20,1	<u>1:118±19,4</u> 1:200±20,4	<u>1:143±15,4</u> 1:244±20,9	<u>1:115±18,6</u> 1:203±20,6
<i>S. haemolyticus</i>	<u>1:113±18,4</u> 1:197±20,2	<u>1:111±18,6</u> 1:200±20,5	<u>1:149±15,7</u> 1:241±20,8	<u>1:113±18,7</u> 1:201±20,5
<i>Proteus spp.</i>	<u>1:30±6,7</u> 1:44±7,3	<u>1:33±6,5</u> 1:40±7,4	<u>1:39±6,7</u> 1:40±7,5	<u>1:33±6,3</u> 1:46±7,3
<i>E. coli</i>	<u>1:38±8,3</u> 1:49±7,8	<u>1:37±6,8</u> 1:45±7,5	<u>1:31±6,9</u> 1:41±7,6	<u>1:38±6,4</u> 1:40±7,3
<i>E. aerogenes</i>	<u>1:37±7,4</u> 1:47±7,6	<u>1:39±6,7</u> 1:44±7,4	<u>1:30±6,8</u> 1:47±7,6	<u>1:36±6,6</u> 1:48±7,4
<i>S. mitis</i>	0	0	0	0
<i>S. capitis</i>	0	0	0	0
<i>S. salivarius</i>	0	0	0	0

*Примечание.* Над чертой – показатель больных ГП I степени тяжести заболевания; под чертой – больных ГП II степени тяжести заболевания. Титр реакции преципитации кроличьей гипериммунной сыворотки к антигенам пародонта с тканевыми антигенам пародонта 1: 311; 0 – реакция отсутствует.

Использование в качестве реагентов сапрофитной микрофлоры не давало положительной реакции агглютинации (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у микроорганизмов, колонизирующих пародонтальные карманы, присутствуют мимикрирующие антигены тканевых структур пародонта. В наибольшей степени они представлены патогенными грамположительными кокками. Грамотрицательные микроорганизмы выявляли слабую презентующую активность антигенов мимикрии.

Можно полагать, что патогенная микрофлора на начальных этапах заболевания способна выступать фактором индукции иммунной реакции на антигены мимикрии и, следовательно, на тканевые антигены пародонта. Отсутствие антигенов мимикрии на сапрофитной микрофлоре (*S. mitis*, *S. capitis*, *S. salivarius*), по-видимому, связано с особенностью их физиологии и метаболизма и неспособностью оказывать патогенное действие на заселяемые ими ткани.

При изучении микрофлоры, выделенной со слизистой десен больных острым гингивитом, не выявлены антигены мимикрии на патогенных грамположительных кокках (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*). Реакция агглютинации с кроличьей гипериммунной сывороткой к антигенам пародонта была отрицательная со всеми выделенными штаммами микроорганизмов.

Кроме того, реакция гипериммунной сыворотки была отрицательной и с микроорганизмами, выделенными из зубодесневой борозды практически здоровых лиц (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Neisseria*).

Изучив сыворотку больных ГП I и II степени тяжести с паразитозами и без них, мы установили в ней аутоантитела к ткани пародонта в следующей концентрации: у больных с ГП I степени + энтеробиоз – (1,7±0,1) у. е. ( $p < 0,05$  везде относительно показателя больных гингивитом); ГП I степени + токсокароз – (1,7±0,1) у. е.; ГП I степени + лямблиоз – (1,8±0,1) у. е.; ГП I степени – (1,6±0,1) у. е.; ГП II степени + энтеробиоз – (2,0±0,2) у. е.; ГП II степени + токсокароз – (2,0±0,2) у. е.; ГП II степени + лямблиоз – (2,0±0,2) у. е.; ГП II степени – (1,8±0,1) у. е.; у больных гингивитом – (1,1±0,1) у. е.

При этом у больных ГП I и II степени тяжести с паразитозами содержание противотканевых антител было немного выше, чем у больных ГП I и II степени тяжести без паразитозов, а у больных II степени тяжести с паразитозами и без них – соответственно, выше, чем у больных ГП I степени.

Следует отметить, что у больных гингивитом аутоантитела к ткани пародонта не выявлялись.

Известно, что противотканевые антитела способны поддерживать воспаление, индуцировать выработку провоспалительных цитокинов и различных факторов с цитотоксическими свойствами. Взаимодействие аутоантител с антигенными структурами тканей также способно приводить к активации системы комплемента и образованию молекул с цитотоксическими свойствами. Кроме того, взаимодействие антител с нейтрофилами, макрофагами и эозинофилами способствует кумуляции этих клеток в месте воспаления и экзопродукции в окружающие ткани литических энзимов, перфоринов и активных форм кислорода. Результатом этого является развитие метаболических расстройств и деструктивных процессов в тканях пародонта.

У больных ГП I и II степени тяжести с паразитозами мы выявили увеличение содержания в крови ЦИК и комплемента, которые через соответствующие механизмы также способны активировать лейкоциты крови и выброс ими провоспалительных факторов (табл. 2).

Из приведенных данных видно, что достоверное увеличение концентрации ЦИК отмечалось только у больных ГП с паразитозами. При II степени тяжести заболевания концентрация ЦИК в сыворотке крови немного выше, чем при I степени заболевания. Содержание ЦИК достоверно различалось как у больных ГП I и II степени тяжести с паразитозами и здоровых лиц, так и у больных ГП I и II степени тяжести без паразитозов. У больных ГП как I, так и II степени тяжести заболевания без паразитозов достоверного увеличения концентрации ЦИК в крови не наблюдалось.

Достоверное повышение активности комплемента в сыворотке крови определялось только у больных ГП II степени тяжести с

Таблица 2. Содержание ЦИК и комплемента в сыворотке крови больных ГП I–II степени тяжести хронического течения с паразитомами и без них

Группа больных	ЦИК, г/л	Комплемент, СН <sub>50</sub>
ГП I степени тяжести + энтеробиоз	1,90±0,20*#	70,90±6,35
ГП I степени тяжести + токсокароз	1,88±0,20*#	70,80±6,34
ГП I степени тяжести + лямблиоз	1,96±0,20*#	71,00±6,38
ГП I степени тяжести	1,48±0,15	63,00±4,56
ГП II степени тяжести + энтеробиоз	2,21±0,26*#	76,90±6,72*
ГП II степени тяжести + токсокароз	2,18±0,25*#	76,70±6,71*
ГП II степени тяжести + лямблиоз	2,50±0,27*#	79,30±6,73*
ГП II степени тяжести	1,63±0,17	68,10±5,32
Здоровые лица	1,41±0,12	60,50±4,51

Примечание.  $p < 0,05$  между показателями: \* больных ГП и здоровых лиц; # больных ГП с паразитомами и без них.

паразитомами. При I степени тяжести ГП у больных с паразитомами рост активности комплемента был недостоверный и составлял около 17 %. Следует отметить, что достоверных различий в содержании ЦИК и активности комплемента у больных ГП I и II степени тяжести с различными видами паразитозов (энтеробиозом, токсокарозом, лямблиозом) обнаружено не было. У больных ГП I и II степени тяжести без паразитозов активность комплемента была в пределах статистической нормы.

В реакции торможения миграции лейкоцитов – показателе, который отражает тканевую сенсibilизацию организма, – было обнаружено, что добавление антигена пародонта к лейкоцитам больных ГП I степени с паразитомами и больных ГП I степени без паразитозов не влияло на их миграционную активность. Так, миграционный индекс у больных обследованных групп составил: при ГП I степени тяжести + энтеробиоз –  $1,00 \pm 0,04$ ; при ГП I степени тяжести + токсокароз –  $1,02 \pm 0,04$ ; при ГП I степени тяжести + лямблиоз –  $1,00 \pm 0,04$ ; при ГП I степени –  $1,07 \pm 0,04$ ; при ГП II степени + энтеробиоз –  $0,74 \pm 0,03$ ; при ГП II степени + токсокароз –  $0,75 \pm 0,03$ ; при ГП II степени + лямблиоз –  $0,70 \pm 0,03$ ; при ГП II степени –  $1,03 \pm 0,04$ ; при гингивите –  $1,10 \pm 0,04$ .

Таким образом, миграционный индекс у больных ГП с паразитомами снижался на 7,3–9,1 %, у больных ГП без паразитозов – на 2,8 %. У больных ГП обеих групп снижение индекса миграции лейкоцитов относительно показателя больных гингивитом было статистически недостоверным ( $p > 0,05$ ).

При II степени тяжести ГП у больных с различными формами паразитозов наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение миграционного индекса относительно показателей больных ГП без паразитозов.

У больных ГП с лямблиозом данный показатель снижался на 36,4 %, у больных ГП с энтеробиозом – на 32,8 %, у больных ГП с токсокарозом – на 31,9 %, у больных ГП без паразитарной инвазии – на 6,4 %. Достоверных различий в степени сенсibilизации лимфоцитов больных ГП с разными формами паразитозов не было выявлено. При этом достоверные различия выявлялись между значениями индекса миграции у больных ГП с паразитомами и больных ГП без паразитозов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ГП с паразитомами отмечается лимфоцитарная сенсibilизация, которая развивается при II степени тяжести заболевания, и клеточные иммунные реакции включаются в уже протекающий воспалительный процесс в тканях пародонта. Сенсibilизирующими факторами при этом могут выступать как измененные воспалением ткани пародонта, так и микробы, экспрессирующие тканевые антигены мимикрии. Представляется, что оба эти фактора выступают в синергизме и потенцируют друг друга.

Учитывая тот факт, что в Т-клеточных иммунных реакциях центральное место занимают сенсibilизированные Т-лимфоциты, в следующей серии исследований мы изучили медиаторные функции последних, с которыми связаны их эффекторные проявления.

Известно, что взаимодействие тканевых антигенов с сенсibilизированными Т-лим-

фоцитами способно приводить к их активации и продукции целой гаммы провоспалительных цитокинов: ИНФ $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ГМ-КСФ, макрофагингибирующий фактор и фактор активации хемотаксина макрофага. Под влиянием этих факторов происходит концентрация лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов в месте нахождения тканевого антигена, их активация и выброс в окружающие ткани провоспалительных цитокинов, литических ферментов, активных форм кислорода и других биологически активных веществ. Воздействие этих веществ на ткань приводит к развитию и поддержанию воспалительно-деструктивных процессов.

Учитывая это, нами была изучена активность мононуклеаров крови больных в продукции основных провоспалительных цитокинов, участвующих в Т-клеточных иммунных реакциях. С этой целью культуры мононуклеаров крови больных были активированы тканевыми антигенами пародонта и через 6 ч было изучено содержание отдельных цитокинов в культуральной среде.

Было установлено, что под влиянием антигенов пародонта мононуклеары крови больных ГП II степени с паразитозами усиливают продукцию ИЛ-2 в 6,3–7,4 раза, ИЛ-8 – в 9,4–10,6 раза, ФНО- $\alpha$  – в 4,7–5,1 раза, ИНФ $\gamma$  – в 4,4–4,9 раза, ГМ-КСФ – в 5,4–6,1 раза по сравнению с мононуклеарами крови, не стимулированными антигенным материалом (табл. 3).

В культуре мононуклеаров больных ГП II степени без паразитозов под влиянием антигенов пародонта такого усиления продукции цитокинов не наблюдалось. Количество ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 увеличивалось в 3 раза, ИНФ $\gamma$  – в 1,5 раза, ГМ-КСФ – в 1,2 раза. Наблюдаемое незначительное повышение продукции цитокинов было статистически недостоверным и соответствовало таковому в культурах мононуклеаров лиц контрольной группы (табл. 2).

У больных ГП I степени с паразитозами и без них добавление в культуру мононуклеаров антигенов пародонта не приводило к достоверному повышению продукции цитокинов. Уровень содержания цитокинов в культурах мононуклеаров, в которые вносили антигенный материал, не отличался от содержания в культурах мононуклеаров, в которые антигенный материал не вносили ( $p > 0,05$ ).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что микробы, заселяющие пародонтальные карманы, не только являются индукторами банального воспаления в тканях пародонта в силу присущих им патогенных свойств (токсинообразования, продукции ферментов агрессии и т. д.), но и выступают мощным фактором, модифицирующим силу и направленность вектора иммунной реакции. Иммунная реакция, являясь по своей природе и сути исключительно защитным механизмом организма, способна под влиянием микробов, экспрессирующих ткане-

Таблица 3. Уровень продукции цитокинов в культуре мононуклеаров крови больных ГП II степени тяжести хронического течения с паразитозами и без них, пг/мл

Группа больных	Цитокины				
	ИЛ-2	ИЛ-8	ФНО- $\alpha$	ИНФ $\gamma$	ГМ-КСФ
ГП II степени тяжести + энтеробиоз	<u>321,7<math>\pm</math>79,8</u> ** 45,1 $\pm$ 9,8	<u>320,1<math>\pm</math>78,6</u> ** 31,9 $\pm$ 7,4	<u>82,4<math>\pm</math>18,3</u> ** 17,5 $\pm$ 4,5	<u>115,7<math>\pm</math>30,4</u> ** 24,1 $\pm$ 7,8	<u>60,7<math>\pm</math>14,3</u> ** 11,1 $\pm$ 2,9
ГП II степени тяжести + токсокароз	<u>313,6<math>\pm</math>78,6</u> ** 49,6 $\pm$ 9,7	<u>318,2<math>\pm</math>78,4</u> ** 33,6 $\pm$ 7,5	<u>82,9<math>\pm</math>18,1</u> ** 17,6 $\pm$ 4,5	<u>110,2<math>\pm</math>30,1</u> ** 24,6 $\pm$ 7,8	<u>60,5<math>\pm</math>14,2</u> ** 11,1 $\pm$ 2,9
ГП II степени тяжести + лямблиоз	<u>334,6<math>\pm</math>79,9</u> ** 44,8 $\pm$ 9,8	<u>327,7<math>\pm</math>78,8</u> ** 30,9 $\pm$ 7,8	<u>88,4<math>\pm</math>18,3</u> ** 17,3 $\pm$ 4,5	<u>120,2<math>\pm</math>30,6</u> ** 24,3 $\pm$ 7,8	<u>66,5<math>\pm</math>14,3</u> ** 10,9 $\pm$ 2,8
ГП II степени тяжести	<u>81,0<math>\pm</math>22,6</u> 58,5 $\pm$ 10,7	<u>57,2<math>\pm</math>16,8</u> 41,9 $\pm$ 13,5	<u>26,5<math>\pm</math>4,9</u> 19,1 $\pm$ 4,5	<u>45,0<math>\pm</math>12,6</u> 30,1 $\pm$ 8,8	<u>13,7<math>\pm</math>2,9</u> 11,6 $\pm$ 2,9
Контрольная	<u>73,5<math>\pm</math>16,7</u> 69,7 $\pm$ 15,6	<u>51,9<math>\pm</math>12,7</u> 47,5 $\pm$ 12,6	<u>21,2<math>\pm</math>4,3</u> 20,1 $\pm$ 4,2	<u>33,6<math>\pm</math>8,5</u> 33,4 $\pm$ 8,5	<u>12,2<math>\pm</math>2,6</u> 12,1 $\pm$ 2,6

Примечания: 1. Над чертой – содержание цитокинов в антиген-стимулированной культуре; под чертой – в культуре, не содержащей антигены.

2.  $p < 0,05$  между показателями: \* больных ГП и здоровых лиц; # больных ГП с паразитозами и без них.

вые антигены мимикрии, превращаться в фактор агрессии против собственных тканей.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что микробы ротовой полости на фоне снижения местного иммунитета способны придавать хроническому воспалению в пародонте элементы аутоиммунного процесса, а также способствовать генерализации воспалительного процесса, изначально возникшего на ограниченном участке пародонта.

Можно заключить, что в патогенезе хронического генерализованного воспаления в пародонте у больных с паразитозами и без таковых среди гуморальных факторов иммунитета важную роль играют аутоантитела к ткани пародонта, которые через иммунные механизмы индуцируют и поддерживают воспаление.

У больных ГП с паразитозами в отличие от больных ГП без паразитозов помимо аутоантител в развитии и поддержании воспаления в пародонте принимают участие ЦИК и активированная система комплемента, что придает воспалению более агрессивный характер течения и способствует вовлечению тканей пародонта в воспалительный процесс и раннему развитию в них деструктивно-дистрофических изменений.

В патогенезе ГП у лиц с паразитарной инвазией в отличие от больных ГП без паразитарной инвазии участвуют Т-клеточные иммунные реакции гиперчувствительности замедленного типа, для которых характерна как сенсбилизация Т-клеток, так и продукция сенсбилизированными Т-лимфоцитами определенного цитокинового коктейля. Подтверждением этого также является инфильтрация пародонта и окружающих его тканей макрофагальными элементами и лимфоцитами.

Развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа у больных ГП, по-видимому, способствует паразитарная инвазия, для которой характерны сенсбилизация организма, индуцирование аллергических реакций всех типов (I, II, III, IV), а также расстройства в механизмах Т-клеточной и цитокиновой регуляции иммунных процессов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что клинически ГП у больных с паразитозами протекает тяжелее, чем у больных без паразитозов, в более ранние сроки I степень тяжести заболевания трансформируется во II, часто приобретает черты прогрессирующего течения с развитием воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта.

### Список литературы

1. *Проданчук А. І.* Захворювання пародонта і соматична патологія / А. І. Проданчук, І. Д. Кіюн, М. О. Кройтор // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 164–168.
2. *Савельева Н. Н.* Характер клинического течения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с лямблиозной инвазией / Н. Н. Савельева // Вісник морської медицини. – 2013. – № 4 (61). – С. 34–40.
3. Паразитозы человека: современные аспекты влияния на реактивность организма и актуальность при риносинуситах у детей / Г. И. Гарюк, Е. И. Бодня, И. В. Филатова, А. Н. Головки // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2009. – № 4. – С. 72–77.
4. Лямблиоз : учебное пособие / [Т. И. Авдюхина, Т. Н. Константинова, Т. В. Кучера, Ю. П. Горбунова]. – М. : РМАПО, 2003. – 32 с.
5. Дерматозы и паразитарные болезни у детей и подростков: аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики / Н. П. Торопова, Н. А. Сафронова, О. А. Синявская. – Екатеринбург : Урал, 2004. – 60 с.
6. Allergic disease and infestation of *Enterobius vermicularis* in Swedish children 4–10 years of age / P. Herrstrom, K. A. Henricson, A. Raberg [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2001. – V. 11 (3). – P. 157–160.
7. *Сергиев В. П.* Паразитарные болезни: проблемы новые и старые / В. П. Сергиев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – № 5. – С. 3–6.
8. Генералізований пародонтит / [Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, А. В. Марков та ін.]. – Львів : ГалДент, 2011. – 239 с.



9. Матвійків Т. І. Оцінка показників імунітету ротової порожнини, протизапальних цитокінів у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі системної антибактеріальної терапії супутнього захворювання / Т. І. Матвійків, В. І. Герелюк // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 54–58.

10. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике : монография / Е. Ф. Чернушенко, К. С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1978 – 159 с.

11. Фролов В. М. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинзависимым сахарным диабетом / В. М. Фролов, Л. Л. Пинский, Н. А. Пересадин // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 5. – С. 22–24.

12. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В. Е. Гмурман. – М. : Высшее образование, 2007. – 479 с.

13. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

14. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

**Н.М. Савельєва**

#### **РОЛЬ І МІСЦЕ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ І–ІІ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ХРОНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ В ОСІБ З ПАРАЗИТАРНИМИ ІНВАЗІЯМИ**

Викладено сучасні погляди на роль мікробів, виділених з пародонтальних кишень, у розвитку генералізованого пародонтиту І–ІІ ступеня тяжкості хронічного перебігу у хворих з паразитозами, уточнено роль і місце клітинних і гуморальних імунних реакцій у патогенезі стоматологічного захворювання. Відмічається, що мікроби ротової порожнини на тлі зниження місцевого імунітету здатні надавати хронічного запалення в пародонті елементи аутоімунного процесу, спричиняти генералізацію запального процесу, який спочатку виник на обмеженій ділянці пародонта. Встановлено, що в патогенезі хронічного генералізованого запалення в пародонті у хворих з паразитозами і без таких серед гуморальних факторів імунітету важливу роль відіграють аутоантитіла до тканини пародонта, які через імунні механізми індукують і підтримують запалення.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, паразитози, мікроорганізми, аутоімунний процес, мімікрія, аутоантитіла.

**N.N. Saveleva**

#### **ROLE AND PLACE OF THE IMMUNE RESPONSES IN THE PATHOGENESIS OF GENERALIZED PERIODONTITIS I–II SEVERITY OF CHRONIC COURSE OF PERSONS WITH PARASITIC INFESTATION**

Current views on the role of microbes isolated from periodontal pockets in the development of generalized periodontitis I–II severity of chronic course were presented in patients with parasitosis, clarified the role and place of the cellular and humoral immune responses in the pathogenesis of dental diseases. It is noted, that the germs of the oral cavity due to lower local immunity can give chronic inflammation in the periodontal elements of the autoimmune process, contribute to the generalization of the inflammatory process, initially emerged in a limited area of periodontium. It is found, that in the pathogenesis of chronic generalized inflammation in patients with periodontal parasitosis and parasitosis among patients without immune humoral factors playing an important role for autoantibodies periodontal tissue which is induced by immune mechanisms and maintain inflammation.

**Keywords:** chronic generalized periodontitis, parasitosis, microorganisms, autoimmune process, mimicry, autoantibodies.

*Поступила 05.01.16*