

УДК 616.311.2-002

Лхасаранова И.Б., Пинелис Ю.И.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ ПОЛОСТИ РТА В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Резюме. Статья представляет краткий обзор литературы работ зарубежных и отечественных авторов, посвященный специфическим и неспецифическим факторам защиты полости рта при хроническом генерализованном пародонтите. Одной из важных задач иммунитета является защита тканей полости рта. Иммунитет поддерживается в полости рта с помощью обширного набора клеточных и гуморальных факторов. Иммуный статус ротовой полости обеспечивает сохранение целостности его тканей и влияет на развитие и течение различных воспалительных заболеваний, в том числе и пародонтита. Защитные механизмы иммунитета полости рта протекают при развитии воспалительных реакций и сопровождаются минимальным повреждением тканей. Согласно концепции местного иммунитета, слизистые оболочки защищают внутреннюю среду организма и сохраняют гомеостазис путем тесного взаимодействия неспецифических и специфических механизмов защиты. Проведенный анализ показывает необходимость дальнейшего поиска эффективных препаратов в лечении данной патологии.

Ключевые слова: иммунитет, факторы защиты полости рта, пародонтит.

Lkhasaranova I.B., Pinelis Yu.I.

SPECIFIC AND NONSPECIFIC PROTECTIVE FACTORS OF THE ORAL CAVITY IN HEALTH AND IN CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Summary. The article presents a brief literature review of foreign and domestic authors devoted to specific and nonspecific protective factors of the oral cavity in chronic generalized periodontitis. The most important protective function of the mucous membrane is the immunity. The immunity is supported by a large number of cellular and humoral factors. The immune status of the oral cavity ensures the integrity of the oral tissues and influences the development and course of various inflammatory diseases including periodontitis. Protective mechanisms of the mouth immunity occur with the development of inflammatory reactions and are accompanied by minimal damage of mouth tissues. According to the concept of local immunity mucous membranes protect the internal lining of the body and preserve homeostasis by close interaction of nonspecific and specific protective mechanisms. The analysis shows the need for further search of effective drugs in the treatment of this disease.

Keywords: immunity, protective factors of the oral cavity, periodontitis.

Слизистая оболочка полости рта является первым звеном в реакции антиген-антитело, которые способны вызывать первичные и вторичные повреждения слизистой. В системе «наружных барьеров» слизистая оболочка полости рта представляет собой линию защиты организма против болезнетворного воздействия патологического агента [1-6]. Защитные механизмы иммунитета полости рта протекают при развитии минимальных воспалительных реакций и, как правило, не сопровождаются повреждением тканей. Устойчивость анатомических образований и слизистой оболочки полости рта к повреждающим факторам микробного происхождения достигается благодаря барьерной функции эпителия слизистой, процессам взаимодействия иммунокомпетентных клеток, распознавания антигенной чужеродности, развитию оральной толерантности и преимущественной продукции IgA и sIgA, которые способны нейтрализовать антигены и разрушать иммунные комплексы без участия комплемента [3, 6, 7]. Согласно концепции местного иммунитета, слизистые оболочки как покровы, обращенные во внешнюю среду, защищают внутреннюю среду организма и сохраняют гомеоста-

зис путем тесного взаимодействия эволюционно выработанного комплекса неспецифических и специфических механизмов защиты [8, 9].

Местная защита от инфекционных агентов обеспечивается специфическими и неспецифическими механизмами (следует помнить о достаточной условности в иммунологии определения «неспецифические»), причем последние в полости рта имеют значение более важное, чем во многих других органах [10].

В настоящее время понятие местного иммунитета расширилось и включает совокупность реагирования всех клеток лимфоидного ряда, заселяющих слизистые оболочки, в кооперации с макрофагами, нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами, тучными клетками и другими клетками соединительной ткани и эпителия [11].

При воспалительных процессах в полости рта (кариес, гингивит, стоматиты и другие) чаще встречаются смешанные инфекции, вызванные ассоциациями бактерий, спирохет, грибов, вирусов, поэтому специфические антигены – вещества животного, растительного бактериального происхождения – обнаружены в слюне, тканях зуба, зубных бляшках, эпителии языка и щек; антигены групп крови АВО – в эпителии щек, языка, пищевода. Наиболее значительная часть антигенов – структуры микроорганизменной природы [12]. Тем не менее, слизистая оболочка защищает полость рта от внешних воздействий различных раздражителей (химических, температурных, механических, инфекционных и др.) с помощью клеток поверхностного слоя [8, 9].

Неспецифическая защита полости рта от кариесогенных и других бактерий в первую очередь обусловлена антимикробными свойствами слюны, содержащей гуморальные (растворимые) факторы, и барьерной функцией клеток слизистой оболочки и подслизистого слоя, а также клеточных элементов, мигрировавших в слюну [13]. За сутки слюнными железами секретруется до 2,0 л слюны, которая обладает выраженными бактериостатическими и бактерицидными свойствами за счет большого числа содержащихся в ней растворимых компонентов; наиболее важными из них считаются лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза, амилаза, трансферрин [13, 14]. Данные ферменты содержатся в слюне, и они могут продуцироваться как слюнными железами, так и выделяться клетками и/или микроорганизмами, содержащимися в слюне [15]. Функция этих ферментов – участие в местном механизме клеточного лизиса и защиты от патогенов (лизоцим, лактопероксидаза, а-амилаза, муцин и др.) [16].

Слюнная а-амилаза расщепляет α (1-4)-гликозидные связи в крахмале и гликогене. По своим иммунохимическим свойствам и аминокислотному составу слюнная а-амилаза идентична панкреатической амилазе. α -Амилаза выделяется с секретом околоушной слюнной железы и губных мелких желёз, где концентрация ее составляет 648-803 мкг/мл и не связана с возрастом, но меняется в течение суток в зависимости от чистки зубов и приёма пищи [17].

Лизоцим – фермент, растворяющий клеточные стенки инфекционных микроорганизмов; обладает бактерицидной активностью и присутствует во многих клетках, тканях и секреторных жидкостях организма человека, например, в лейкоцитах, слюне и слезной жидкости. Вместе с другими компонентами слюны, (например, секреторным иммуноглобулином А – sIgA), он способствует уничтожению микроорганизмов в полости рта, что позволяет ограничить их количество. О важной роли лизоцима в местном иммунитете свидетельствует учащение инфекционных и воспалительных процессов, развивающихся в полости рта при снижении его активности в слюне [11, 18].

Лактоферрин – железосодержащий транспортный белок, способный связывать железо делать его недоступным для бактериального метаболизма. За счет конкуренции с микроорганизмами за железо ограничивается их жизнеспособность, в чем и проявляется бактериостатическая активность лактоферрина. Он содержится в выделениях десневой борозды и местно секретруется полиморфноядерными нейтрофилами. Отмечен синергизм в защитном действии лактоферрина с антителами. Его роль в местном иммунитете полости рта четко проявляется в условиях грудного вскармливания, когда новорожденные получают с молоком матери высокие концентрации этого белка [19, 20].

Подобными защитными свойствами обладает и *трансферрин*, также относящийся к группе сидерофилинов. Он, как и лактоферрин, ограничивает доступность железа бактериям, прочно связывая этот микроэлемент. Поэтому эти два соединения группы сидерофилинов и представляют собой самостоятельную систему естественного иммунитета, снижающую вирулентность патогенов посредством связывания железа, необходимого микроорганизмам для синтеза цитохромов и других жизненно важных соединений [21].

Лактопероксидаза – термостабильный фермент, который проявляет свое бактерицидное действие в комплексе с тиоцианатом и перекисью водорода. Устойчив, к действию пищеварительных ферментов, активен в широком диапазоне рН от 3,0 до 7,0. В полости рта блокирует адгезию *S.mutans*. Лактопероксидаза обнаруживается в слюне детей с первых месяцев жизни [22].

Следующий не менее значимый защитный фактор полости рта – это белки *системы комплемента*. Они приобретают иммунологическую активность под воздействием других факторов иммунитета, однако условия для активации литического действия системы комплемента на слизистых оболочках рта менее благоприятны, чем, например, в кровяном русле. Компонент С3 системы комплемента участвует в реализации эффекторных функций, осуществляемых в слюнных железах [14, 23].

Также к гуморальным факторам неспецифической защиты полости рта относятся:

- циркулирующие в крови интерфероны – они повышают устойчивость клеток к действию вирусов, препятствуют их размножению в клетках;
- С-реактивный белок крови – образует комплексы с возбудителями инфекции, вызывая тем самым активизацию системы комплемента, а также некоторых клеток иммунной системы (фагоциты и другие) [11].

В неспецифической защите полости рта, в первую очередь от патогенов, участвуют не только гуморальные, но и клеточные механизмы. Клетки, обеспечивающие их функционирование – в основном полиморфноядерные нейтрофилы и макрофаги (моноциты), причем в слюне обнаруживаются оба типа клеток [24]. В работе неспецифических факторов защиты полости рта ведущая роль отводится фагоцитам. В клинически здоровой десне количество этих клеток может занимать более 60%. Макрофаги обеспечивают реакции врожденного и приобретенного иммунитета, являются профессиональными фагоцитами, поглощая и разрушая микроорганизмы, поврежденные и дегенерированные клетки, циркулирующие иммунные комплексы, чужеродные антигены. Эта функция опосредуется многочисленными эффекторными молекулами: монокины, лизосомальные ферменты, активные формы кислорода, оказывающие токсическое действие на наружную оболочку и внутриклеточные компоненты [18, 25].

Эффективность защитных функций макрофагов и нейтрофилов (микрофагов) обеспечивается не только их способностью к прямому уничтожению патогенов – фагоцитозу, но и широким набором биологически активных веществ с бактерицидными свойствами, которые данные клетки способны синтезировать. Например, макрофаги продуцируют некоторые факторы стимуляции воспалительного процесса или хемотаксиса (интерлейкин-1, лейкотриены, свободные радикалы и другие). Полиморфноядерные нейтрофилы запускают цепочку окислительно-восстановительных реакций (окислительный метаболизм). В слюне обнаружены супероксид ионы, гидроксидные радикалы и атомарный кислород, которые выделяются клетками в ходе иммунных конфликтов и поступают непосредственно в полость рта, где приводят к гибели, захваченной фагоцитами чужеродной клетки. При этом может обостриться местный воспалительный процесс, вызванный агрессивным влиянием свободных радикалов на клеточные мембраны десен и пародонта [18, 25].

В местном иммунитете полости рта значительную роль играют и клетки соединительной ткани слизистой оболочки. Основную массу этих клеток составляют фибробласты и тканевые макрофаги, которые легко мигрируют в очаг воспаления. Фагоцитоз на поверхности слизистой оболочки и в подслизистой соединительной ткани осуществляют гранулоциты и макрофаги, способствуя их очищению от патогенных бактерий [7, 14, 26].

Специфическая защита полости рта обеспечивается в первую очередь гуморальными факторами – белками, которые выделяются клетками иммунной системы при ее антигенной активации: интерлейкинами, специфическими антителами (иммуноглобулинами) разных классов и другими продуктами активированных иммунокомпетентных клеток. Решающую роль в обеспечении местного иммунитета слизистой оболочки рта играют антитела класса А (IgA), особенно его секреторная форма – sIgA, которая у здоровых людей продуцируется плазматическими клетками в строме слюнных желез и слизистых оболочек. Секреторный IgA способен образовываться и в результате ассоциации имеющегося «обычного» димера IgA, с особым белком, получившим название секреторного комплекса SC, который синтезируется в эпителиальных клетках. Молекула IgA проникает в эпителиальную клетку, где соединяется с SC и выходит на поверхность эпителиального покрова в виде sIgA. В слюне содержится гораздо больше sIgA, чем других иммуноглобулинов: например, в слюне, выделяемой околоушными железами, соотношение IgA/IgG в 400 раз превышает таковое в сыворотке крови. Известно, что sIgA и SC присутствуют в слюне у детей с момента рождения. Концентрация sIgA отчетливо нарастает в раннем постнатальном периоде. К 6-7 дню жизни уровень sIgA в слюне увеличивается почти в 7 раз. Нормальный уровень синтеза sIgA является одним из условий достаточной устойчивости детей первых месяцев жизни к инфекциям, поражающим слизистую полости рта [27, 28, 29].

Ведущую роль в образовании sIgA играют подслизистые скопления лимфоидных клеток типа пейеровых бляшек. Антигенная стимуляция ведет к селекции клонов предшественников В-лимфоцитов, синтезирующих IgA. Одновременно это антигенное воздействие активирует регуляторные субпопуляции Т-клеток, контролирующие пролиферацию В-лимфоцитов. Далее возможен выход В-лимфоцитов за пределы пейеровых бляшек с последующей циркуляцией и расселением в различные слизистые оболочки и железы внешней секреции, в том числе и слюнные [5].

Секреторные IgA выполняют самые разнообразные защитные функции:

- ингибируют способность вирусов и бактерий к адгезии на поверхности эпителиального пласта, не давая патогенам попасть в организм;
- нейтрализуют вирусы и предотвращают развитие некоторых вирусных инфекций в полости рта (например, герпетической инфекции), sIgA-антитела также способствуют элиминации вируса после его нейтрализации;
- препятствуют всасыванию через слизистые оболочки антигенов и аллергенов;
- принимают участие в регуляции иммунного ответа, усиливая антибактериальную активность фагоцитов;
- способны подавлять адгезию к эмали зуба кариесогенного стрептококка (*s.mutans*), препятствуя развитию кариеса;
- sIgA-антитела образуют с чужеродными антигенами и аллергенами, попавшими на слизистую оболочку полости рта, иммунные комплексы, которые при участии неспецифических факторов (макрофагов и системы комплемента) выводятся из организма. У лиц с дефицитом sIgA антигены могут адсорбироваться на слизистой и поступать в кровь, что приводит к аллергизации [25, 27, 28, 30].

Благодаря перечисленным выше функциям sIgA можно считать ведущим фактором первой линии защиты организма от инфекционных и других чужеродных агентов. Антитела этого класса препятствуют возникновению патологических процессов на слизистой оболочке, не вызывая ее травматизации. Это обусловлено тем, что взаимодействие sIgA-антител с антигенами, в отличие от взаимодействия с ними антител классов IgG и IgM, не сопровождается активацией системы комплемента (однако следует учитывать, что sIgA в определенных ситуациях может активировать систему комплемента по альтернативному пути через C3-компонент этой системы) [2, 27, 29].

Необходимо отметить, что эффект sIgA в значительной степени зависит от состояния микрофлоры, колонизирующей поверхность слизистой оболочки полости рта. Так, на уровень этого секреторного иммуноглобулина могут оказывать влияние микробные протеазы,

способные расщеплять его, как, например, протеазы, секретируемые *Str. Sanguis* и *Str. mutans*. Влияет на эффективность участия sIgA в защите полости рта и содержание во внешних секретах антимикробных веществ, таких как упоминавшиеся выше лактоферрин, лактопероксидаза, лизоцим, а также других факторов, в комплексе с которыми иммуноглобулин осуществляет свои защитные функции [2].

Имуноглобулины других классов, содержащиеся в сыворотке крови человека, и при защите полости рта выполняют свойственные им функции IgM и IgG попадают в полость рта с током крови, но они могут также синтезироваться непосредственно в ней плазмочитами после специфической (антигенной) стимуляции. Затем они поступают в место иммунного конфликта – в слизистый или подслизистый слой и другие образования полости рта.

Антитела IgG и IgM обеспечивают активацию комплемента по классическому пути через его C1-C3-C5-C9-мембранатакующий комплекс. В результате реакции этих иммуноглобулинов с антигенами образуются комплексы «антиген-антитело», которые и способны активировать систему комплемента. Ее активация иммунным комплексом вызывает каскад взаимодействия протеинов. Промежуточные или окончательные продукты этого взаимодействия могут повышать проницаемость сосудов (фактор C1), вызывать хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, способствовать опсонизации и фагоцитозу бактерий (C3b, C5b), влиять на другие защитные факторы в полости рта [31].

IgM способен нейтрализовать инородные частицы, вызывать агглютинацию и лизис клеток; считается, что эти иммуноглобулины менее эффективны, чем IgG, при осуществлении взаимодействия их с антигенами, но способны оказывать важное иммуностимулирующее действие на местную лимфатическую систему [31, 32].

Реакции клеточного иммунного ответа в полости рта осуществляются при участии CD3-лимфоцитов (Т-лимфоцитов), среди которых выделяют так называемые «регуляторные» субпопуляции клеток – CD4- и CD8-клетки. Участие Т-лимфоцитов в обеспечении местного иммунитета во многом связано со способностью этих клеток секретировать гуморальные факторы, влияющие не только на специфические, но и на неспецифические реакции защиты. Так, например, лимфоциты-хелперы CD4 являются фактором специфического клеточного иммунитета и стимулируют активность иммунокомпетентных клеток, но в то же время они стимулируют и неспецифический иммунитет полости рта, выделяя ряд веществ, главными из которых являются: интерферон- γ – активный воспалительный агент, способствующий образованию на мембранах антигенов система HLA, необходимых для взаимодействия иммунокомпетентных клеток; интерлейкин-2 – стимулятор местного иммунного ответа, действующий как на В лимфоциты (повышает секрецию иммуноглобулинов), так и на CD4-лимфоциты хелперы и цитотоксины (усиливает местные клеточные защитные реакции) [33]. Кроме того, Т-лимфоциты выделяют лимфокины, которые способны:

- усиливать хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов,
- стимулировать дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки,
- повышать проницаемость сосудов,
- активизировать проколлагеназу,
- стимулировать деятельность остеокластов.

Лимфоциты, относящиеся к Т-цитотоксическим/супрессорным клеткам (CD8-лимфоциты), находясь в полости рта тормозят активность В- и Т-лимфоцитов и предупреждают тем самым чрезмерные иммунные реакции [33].

Анализируя вышеприведенные данные, можно сказать, что иммунитет полости рта обеспечивается сбалансированным взаимодействием всех защитных факторов. Однако многообразие заболеваний и инфекционных и неинфекционных агентов свидетельствуют о некоторых несовершенствах защиты организма и представляется возможным дальнейшее изучение при хроническом пародонтите.

По многим исследованиям хронический генерализованный пародонтит сопровождается нарушениями иммунного статуса (как на клеточном, так и на гуморальном уровнях) и данные об иммунологической реактивности организма больных пародонтитом крайне разно-

образны и противоречивы [17, 32, 34]. Объяснение этому является разные способы оценки иммунного статуса и зависимостью его от степени тяжести, фазы заболевания, возраста, сопутствующей патологии и наследственности, типа воспалительной реакции [34, 35, 36].

Доказано, что при заболеваниях пародонта иммуноглобулины, достигающие региона поражения, имеют и системное и местное происхождение. IgG, IgM, IgA имеют также тканевое происхождение [37]. В исследованиях иммунограмм пациентов с ХГП доказано повышение уровней фракций иммуноглобулинов G, M, E. При этом фракция IgG выше нормативных показателей у 84% больных, IgM – у 77% больных, IgE – у 60% больных, а уровень IgA снижен (в 75% случаев) [38]. У больных ХГП в слюне отмечено достоверное (по сравнению с нормой) повышение содержания иммуноглобулинов класса IgG при легком и среднетяжелом ХГП, а при тяжелой форме – их снижение [39].

При легкой степени ХГП изменений иммунного статуса и клинических проявлений иммунной недостаточности не обнаруживалось, а у больных с тяжелой формой ХГП отмечалось снижение общей популяции CD3+ лимфоцитов или отдельных субпопуляций CD4+ CD8+, но средние значения не выходили за пределы нормальных величин. Одновременно отмечалось статистически достоверное снижение показателей фагоцитоза как в периферической, так и в крови, забранной из пародонта, коррелирующих со степенью тяжести заболевания [40]. При изучении функциональной активности Т- и В-лимфоцитов крови, забранной из тканей пародонта, в реакции бластной трансформации на поликлональные митогены отмечено снижение функциональной активности Т-лимфоцитов пародонтальной крови в 2,5 раза по отношению к периферической у больных средней и тяжелой степенью ХГП. Пролиферативная активность В-лимфоцитов пародонтальной крови не имела достоверных различий по отношению к периферической. В период обострения заболевания у больных средней и тяжелой степенью ХГП отмечалась тенденция к увеличению CD8+ клеток, а также повышалась активность естественных киллеров периферической крови. При ремиссии заболевания количество CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD16, CD20 клеток, функциональная активность Т-, В-лимфоцитов и естественных киллеров как в периферическом, так и в локальном кровотоке соответствовали контрольным значениям [41]. У больных с тяжелым течением ХГП клинические симптомы в виде торпидности к стандартной терапии, гноетечения из пародонтальных карманов, подвижности зубов, частых обострений, наличия сопутствующей хронической патологии коррелируют в 45% случаев с иммунограммами, которые характеризуют наличие вялотекущего воспалительного процесса в тканях пародонта [42].

У больных ХГП средней степени тяжести снижение содержания Т-лимфоцитов отмечается у 30% больных, но четкой взаимосвязи между клиническими признаками иммунной недостаточности и показателями иммунного статуса не выявлено. Показатели фагоцитоза периферической крови в этой группе больных были снижены, особенно в крови, забранной из пародонта. В плазме крови при среднетяжелом течении ХГП установлено повышение уровня провоспалительных (ФНО α , IL-1 α , IL-6, IL-8) цитокинов, IL-2, IL-4, активация системы комплемента, снижение концентрации IL-10 и С1-ингибитора [6]. По результатам работы, установлено, что у больных с ХГП легкой и средней степени тяжести высокая степень приобсеменности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida* коррелирует со значительным повышением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8), понижением концентрации INF- γ и увеличением уровня противовоспалительного цитокина IL-4 [37].

При анализах Т-клеточного звена иммунной системы выявлено наличие 22% клеток с фенотипом CD3+4-8-, что значительно больше, чем у здоровых людей. Увеличение содержания в крови лимфоцитов с таким фенотипом характерно для воспалительных процессов различного генеза и возникает при функциональной недостаточности антигенпрезентирующих клеток. На фоне этого дефицита после избирательного связывания рецептора CD4 Т-хелперная клетка продолжает существовать физически, хотя данный рецептор исчезает с мембраны лимфоцита и образуется вторичная дважды негативная клетка (CD3+CD4-CD8-). Содержание естественных киллерных клеток (CD16+-клетки) у больных ХГП не увеличено,

однако, доля их активированных форм (CD56⁺-клетки) повышена вдвое, что отражает интенсивный активационный процесс в иммунной системе [16].

Анализ Т- и В-клеточного звеньев крови показал, что у больных ХГП сочетается активация В-клеточного звена иммунной системы с низкой эффективностью гуморального иммунного ответа, что является важным звеном патогенеза заболевания [19, 34].

Показатели содержания в слюне INF- γ при разной степени тяжести превышают нормальные на 20–800% их значений: у пациентов со среднетяжелым течением достоверно ниже, нежели у таковых с легким и тяжелым течением. В смыве из десневого кармана, кроме этого, выявлено дополнительное повышение уровня IL-18, INF- α и IL-1RA, снижение содержания sIgA [6, 10, 40].

У больных легкой степенью тяжести ХГП число малых лимфоцитов и незрелых плазматических клеток практически не отличалось от нормы [32, 43]. Информативность показателя доли зрелых плазматических клеток проявлялась только при средней и тяжелой степени ХГП, но не при легкой степени заболевания, для которой характерным было отсутствие информативности по содержанию плазмобластов. Отсутствие информативности показателя содержания лимфобластов, плазмобластов и макрофагов было при тяжелой степени болезни. Информационный анализ позволил провести дифференциальную диагностику состава лимфоидных клеток инфильтратов собственно слизистой оболочки мягких тканей десны в исследованных группах. Следует отметить, что наибольшей информативностью во всех исследованных группах обладают зрелые плазматические клетки и средние лимфоциты. Наименьшая информативность характерна для плазмобластов и макрофагов [44, 45]. При исследовании жидкости пародонтального кармана установлено, что ХГП сопровождается возрастанием в составе клеток жидкости числа лимфоцитов (при легкой степени тяжести процесса – недостоверно, при среднетяжелой и тяжелой – достоверно) [41, 43]. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови десны при ХГП претерпевает существенные изменения, характер которых в значительной степени зависит от тяжести процесса. При легкой степени поражения пародонта в составе лимфоцитов отмечено снижение содержания зрелых периферических Т-лимфоцитов (CD3⁺-клетки) и естественных киллеров (CD16⁺-клетки). Среднетяжелое течение ХГП сопровождалось еще большим снижением числа лимфоцитов, несущих маркеры зрелых клеток – Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов (CD22⁺-клетки) и естественных киллеров. При тяжелом течении ХГП среди лимфоцитов периферической крови десны число зрелых Т-лимфоцитов было достоверно выше, чем при более легких вариантах течения, а В-лимфоцитов – достоверно ниже, чем в норме и при легком течении, но выше, чем при среднетяжелом [38]. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов периферической крови десны при ХГП также отличался от контрольных. У больных всех степеней тяжести среди Т-лимфоцитов достоверно возросло количество Т-хелпер-индукторов (CD4⁺-клетки). Количество цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺-лимфоциты) увеличивается только при легкой степени поражения пародонта. При среднетяжелых и тяжелых формах заболевания содержание таких клеток среди Т-лимфоцитов достоверно ниже, чем в норме, и при легкой степени тяжести [45]. У пациентов с ювенильным пародонтитом наблюдается функциональный дефект нейтрофилов и лимфоцитов (особенно Т-клеток). При лечении удается восстановить Т-лимфоцитарную функцию, а активность нейтрофилов сохраняется на том же сниженном уровне [6].

В заключении хочется сказать, что сведения об общих и местных иммунометаболических нарушениях при ХГП многообразны и зачастую противоречивы. Это может быть связано с отсутствием системности изучения нарушений и разнонаправленностью исследований. Данное состояние защитных факторов в полости при заболеваниях пародонта не ликвидирует его, а приводит к его стойкой и не длительной ремиссии, что вынуждает исследователей искать и разрабатывать новые и неисследованные препараты в лечении данной патологии.

Литература:

1. Боровский Е.В., Иванов В.С., Банченко Г.В. Терапевтическая стоматология: учебник для студентов мед. вузов. под ред. Е. В. Боровского. М.: МИА. 2011. 798 с.
2. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови: Руководство для студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов. 3-е изд., испр. и доп. М.: Вузовская книга. 2004. 296 с.
3. Максимовский Ю.М., Максимовская Л.Н. Терапевтическая стоматология. М. 2006. 754 с.
4. Muzyka B. Oral fungal infections. B. Muzyka. Dent. Clin. Orth. Arn. 2005. 49(1). 49–65.
5. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. Clin. Immunol. 1987. 7(4). 265–276.
6. Suzuki J., Risom L., Falkler W. Effect of periodontal therapy on spontaneous lymphocyte response and neutrophil chemotaxis in localized and generalized juvenile periodontitis patients. J Clin Periodontal 1985. 12(2). 124-134.
7. Малышева Г. Структурно-функциональное состояние гематосаливарного барьера при стресс-индуцированных изменениях в пародонте под влиянием ритмических гипотермических воздействий. CATHEDRA. 2008. 7(4). 30–33.
8. Перова М.Д., Шубич М.Г., Козлов В.А. Новый взгляд на развитие и репарацию поврежденных тканей пародонта с позиций молекулярной медицины (аналитический обзор). Ч.1.: Механизмы рецепции патогенов и передачи сигналов о функциональном состоянии тканей. Стоматология. 2007. 3. 76–80.
9. Ouhara K. Mir-584 Expressed in Human Gingival Epithelial Cells Is Induced by Porphyromonas gingivalis Stimulation and Regulates Interleukin-8 Production via Lactoferrin Receptor. J. Periodontology. 2013. 14 Nov. 198-204.
10. Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г. Клиническая иммунология для врачей. Издательство: "Медицина" 2005. 144 с.
11. Хаитов Р.М. Иммунология: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 528 с.
12. Оскольский Г.И., Юркевич А.В. Морфологическая характеристика эпителия десны при хронических заболеваниях пародонта. Сиб. Консилиум. 2005. 4(45). 18–20.
13. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. М. 2006. 416 с.
14. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. М. 2003. 520 с.
15. Пожарицкая М.М., Макарова О.В. Секреция и физиологические функции смешанной слюны в норме. Методические разработки. М. ВУНМЦ. 1996. 17 с.
16. Lac G. Saliva assays in clinical and research biology. G. Lac. Pathol. Biol. (Paris). 2001. 49(8). 660–667.
17. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полостей рта. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. 2008. 208 с.
18. Позднеев О.К. Медицинская микробиология: учебное пособие. Под ред. В.И. Покровского 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 768 с.
19. Костевич В.А., Соколов А.В., Захарова Е.Т., Васильев В.Б. Анализ содержания и насыщенности железом и медью лактоферрина в молоке у женщин с первого дня и до 5 лет лактации. Медицинский академический журнал. 2014. 1. 80-87.
20. Lupetti, A., Paulusma-Annema, A., Welling, M.M., Dogterom-Ballering, H., Brouwer, C.P., Senesi, S., Van Dissel, J.T., Nibbering, P.H. Synergistic activity of the N-terminal peptide of human lactoferrin and fluconazole against Candida species. Antimicrob. Agents Chemother. 2003. 47(1). 262-267.
21. Арахова А.Х. Роль трансферрина в неспецифической антиоксидантной защите организма при бактериальной ангине. Молодой ученый. 2012. 2. 326-328.
22. Sharma S. Lactoperoxidase: structural insights into the function, ligand binding and inhibition. Int. J. Biochem. Mol. Biol. 2013. Vol. 4(3). P. 108-128.

23. Денисов А.Б. Механизмы патологических и приспособительных процессов при заболеваниях слюнных желез: экспериментальное исследование: дис. ... д-ра мед. наук. М. 2007. 38 с.
24. Воложин А.И., Порядин Г.В., Казимировский А.Н., Сашкина Т.И., Барер Г.М., Аскерова С.Ш. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. *Стоматология*. 2005. 3. 4-7.
25. Сашкина Т.И., Порфириадис М.П., Шулаков В.В., Воложин А.И. Роль иммунной системы в развитии гиперергического воспалительного процесса в челюстно-лицевой области. *Стоматология*. 2008. 6. 4-8.
26. Вохминцева Л.В., Рымарь С.С., Маянская Н.Н., Железный П.А. Функциональная активность нейтрофилов у крыс с воспалительным процессом в пародонте на фоне пониженной функции щитовидной железы. *Стоматология*. 2009. 2. 4-7.
27. Климович В.Б. Protective and homeostatic functions of secretory immunoglobulins (sIg). *Российский иммунологический журнал*. 2008. 2 (11). 2. 141-142.
28. Орехова Л.Ю., Долгодворов А.Ф., Крылова В.Ю. Особенности течения заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой. *Пародонтология*. 2007. 2(43). 41-43.
29. Liljestrand J.M., Gursoy U.K., Hyvärinen K., Sorsa T., Suominen A.L., Könönen E., Pussinen P.J. Combining Salivary Pathogen and Serum Antibody Levels Improves Their Diagnostic Ability in Detection of Periodontitis. *J Periodontol*. 2014 Jan;85(1):123-31. doi: 10.1902/jop.2013.130030. Epub 2013 May 7.
30. Nomayounfar A., Bergstrom J., Hammarstrom L. Activation of human B-lymphocytes by *Protopella intermedia*. *Swed. Dent. J*. 1999. 23(1). 11-15.
31. Цепов Л.М., Орехова Л.Ю., Николаев А.И., Михеева У.Ф. Факторы местной резистентности и иммунологической реактивности полости рта. Способы их клинико-лабораторной оценки (обзор литературы). *Пародонтология*. 2005. 3(36). 3-9.
32. Mayer Y., Elimelech R., Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y., Machtei E.E. Periodontal Condition of Patient with Autoimmune Diseases and the Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *J Periodontol*. 2013 Feb;84(2):136-42. doi: 10.1902/jop.2012.120009. Epub 2012 Apr 23.
33. Ярилин А.А. *Иммунология*. 2010. 752 с.
34. Базарный В. В., Полушина Л. Г., Ваневская Е. А. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент. *Российский иммунологический журнал*. 2014. 770-771.
35. Московский А.В., Шумский А.В. Оценка иммунного статуса пациентов с кариесом и его осложнениями в сочетании с пародонтитом. *Стоматология*. 2008. 4. 24-28.
36. Мелехов С.В., Колесникова Н.В., Овчаренко Е.С. Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2013. 18(1). 3-9.
37. Hall E., Martin S., Suzuki J., Falkler W. The gingival immune response to periodontal pathogens in juvenile periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1994. 9(6). 327-334.
38. Belibasakis G.n., Emingil G., Saygan B. Gene expression of transcription factor *nfatc1* in periodontal diseases. *APMIS*. 2011. 119 (3). 167-172.
39. Исамулаева А.З. Патогенетические механизмы повышения эффективности лечения заболеваний полости рта у детей с бронхиальной астмой: дисс. ... канд. Мед. Наук. Воронеж. 2011. 22.
40. Laugisch O., Schacht M., Guentsch A. Periodontal pathogens affect the level of protease inhibitors in gingival crevicular fluid. *Mol. Oral Microbiol*. 2012. 27(1). 45-56.
41. Шинкевич В.И., Кайдашев И.П. Роль клеточных факторов иммунитета в ремоделировании тканей десны при хроническом генерализованном пародонтите. *Стоматология*. 2012. 1. 23-27.
42. Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. *Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи*. М.: БИНОМ. 2012. 532.

43. Непокупная-Слободняк Т.С., Скрипников П.Н. Клиническая эффективность краткосрочного и длительного курсов адьювантной антибиотикотерапии азитромицином при хроническом генерализованном пародонтите. *Стоматология*. 2014. 6. 20-24.
44. Успенская М.Н., Юдина Н.А., Ирышкова О.В. Система комплемента на системном и локальном уровнях у больных с воспалительными заболеваниями пародонта. *Материалы IV Междунар. науч. конф. Молодых ученых-медиков (25–26 фев. 2010 г.)*. Под ред. В.А. Лазаренко. Курск: Изд-во КГМУ. 2010. 3: 293-295.
45. Vecerik S., Ozsan N., Gürkan A. Toll like receptor 4 and membranebound cd14 expressions in gingivitis, periodontitis and csa-induced gingival overgrowth. *Arch. Oral. Biol.* 2011. 56(5). 456–465.

References:

1. Borovskiy E.V., Ivanov V.S., Banchenko G.V. *Therapeutic dentistry: A textbook for medical students*. ed. Borovskiy E.V. Moscow : MIA. 2011. 798 p. in Russian.
2. Kuznik B.I. *Physiology and pathology of the blood system: a Guide for students of medical, pediatric and dental faculties*. 3 edition. Moscow: Vuzovskaya kniga. 2004. 296 p. in Russian.
3. Maksimovskiy Yu.M., Maksimovskaya L.N. *Therapeutic dentistry*. Moscow. 2006. 754 p. in Russian.
4. Muzyka B. Oral fungal infections. B. Muzyka. *Dent. Clin. Orth. Arn.* 2005. 49(1). 49–65.
5. Mestecky J. The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *Clin. Immunol.* 1987. 7(4). 265–276.
6. Suzuki J., Risom L., Falkler W. Effect of periodontal therapy on spontaneous lymphocyte response and neutrophil chemotaxis in localized and generalized juvenile periodontitis patients. *J Clin Periodontal* 1985. 12(2). 124-134.
7. Malysheva G. The structural and functional state of the hematosalivary barrier in stress-induced changes in the periodontal tissues under the influence of rhythmic hypothermic effects. *CATHEMERA*. 2008. 7(4). 30–33. in Russian.
8. Perova M.D., Shubich M.G., Kozlov V.A. A new view on the development and repair of periodontal tissue damage from the standpoint of molecular medicine (analytical review). Part I: mechanisms of pathogens reception and transmission of signals about the functional state of tissues. *Stomatologiya*. 2007. 3. 76–80. in Russian.
9. Ouhara K. Mir-584 Expressed in Human Gingival Epithelial Cells Is Induced by Porphyromonas gingivalis Stimulation and Regulates Interleukin-8 Production via Lactoferrin Receptor. *J. Periodontology*. 2013. 14 Nov. 198-204.
10. Leskov V.P., Cheredeev A.N., Gorlina N.K., Novozhenov V.G. *Clinical immunology for physicians*. Moscow : "Meditsina" 2005. 144 p. in Russian.
11. Khaitov P.M. *Immunology: textbook*. Moscow : GEOTAR-Media. 2011. 528 p. in Russian.
12. Oskol'skiy G.I., Yurkevich A.V. Morphological characteristics of gingival epithelium in chronic periodontal disease. *Sib. Konsilium*. 2005. 4(45). 18–20. in Russian.
13. Leont'ev V.K., Pakhomov G.N. *Prevention of dental diseases*. M. 2006. 416 s. in Russian.
14. Denisov A.B. *Salivary glands. Saliva*. Moscow. 2003. 520 p. in Russian.
15. Pozharitskaya M.M., Makarova O.V. Secretion and physiological functions of mixed saliva are normal. Moscow. VUNMTs. 1996. 17 p. in Russian.
16. Lac G. Saliva assays in clinical and research biology. *G. Lac. Pathol. Biol. (Paris)*. 2001. 49(8). 660–667.
17. Vavilova T.P. *Biochemistry of tissues and fluids of the oral cavity*. 2nd edition. 2008. 208 p. in Russian.
18. Pozdneev O.K. *Medical microbiology: textbook*. Ed. V.I. Pokrovsky. 4 edition. Moscow : GEOTAR-Media. 2010. 768 p. in Russian.
19. Kostevich V.A., Sokolov A.V., Zakharova E.T., Vasil'ev V.B. Analysis of the content and saturation of lactoferrin iron and copper in milk in women from the first day to 5 years of lactation. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2014. 1. 80-87. in Russian.

20. Lupetti, A., Paulusma-Annema, A., Welling, M.M., Dogterom-Ballering, H., Brouwer, C.P., Senesi, S., Van Dissel, J.T., Nibbering, P.H. Synergistic activity of the N-terminal peptide of human lactoferrin and fluconazole against *Candida* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. 47(1). 262-267.
21. Arakhova A.Kh. The role of transferrin in non-specific antioxidant defense of the body in bacterial angina. *Molodoy uchenyy.* 2012. 2. 326-328. in Russian.
22. Sharma S. Lactoperoxidase: structural insights into the function, ligand binding and inhibition. *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* 2013. Vol. 4(3). P. 108-128.
23. Denisov A.B. Mechanisms of pathological and adaptive processes in diseases of the salivary glands: an experimental study. [the dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences]. M. 2007. 38 p. in Russian.
24. Volozhin A.I., Poryadin G.V., Kazimirovskiy A.N., Sashkina T.I., Barer G.M., Askerova S.Sh. Immunological disorders in the pathogenesis of chronic generalized periodontitis. *Stomatologiya.* 2005. 3. 4-7. in Russian.
25. Sashkina T.I., Porfiriadis M.P., Shulakov V.V., Volozhin A.I. The role of the immune system in the development of hyperergic inflammatory process in the maxillofacial area. *Stomatologiya.* 2008. 6. 4–8. in Russian.
26. Vokhmintseva L.V., Rymar' S.S., Mayanskaya N.N., Zheleznyy P.A. Functional activity of neutrophils in rats with inflammatory process in periodontal on the background of decreased thyroid function. *Stomatologiya.* 2009. 2. 4–7. in Russian.
27. Klimovich V.B. Protective and homeostatic functions of secretory immunoglobulins (sIg). *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2008. 2 (11). 2. 141–142. in Russian.
28. Orekhova L.Yu., Dolgodvorov A.F., Krylova V.Yu. Features of periodontal disease in patients with bronchial asthma. *Parodontologiya.* 2007. 2(43). 41–43. in Russian.
29. Liljestrand J.M., Gursoy U.K., Hyvärinen K., Sorsa T., Suominen A.L., Könönen E., Pussinen P.J. Combining Salivary Pathogen and Serum Antibody Levels Improves Their Diagnostic Ability in Detection of Periodontitis. *J Periodontol.* 2014 Jan;85(1):123-31. doi: 10.1902/jop.2013.130030. Epub 2013 May 7.
30. Homayounfar A., Bergstrom J., Hammarstrom L. Activation of human B-lymphocytes by *Protopella intermedia*. *Swed. Dent. J.* 1999. 23(1). 11–15.
31. Tsepov L.M., Orekhova L.Yu., Nikolaev A.I., Mikheeva U.F. Factors of local resistance and immunological reactivity of the oral cavity. Methods of clinical and laboratory evaluation (literature review). *Parodontologiya.* 2005. 3(36). 3-9. in Russian.
32. Mayer Y., Elimelech R., Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y., Machtei E.E. Periodontal Condition of Patient with Autoimmune Diseases and the Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy. *J Periodontol.* 2013 Feb;84(2):136-42. doi: 10.1902/jop.2012.120009. Epub 2012 Apr 23.
33. Yarilin A.A. Immunology. Textbook. 2010. 752 p. in Russian.
34. Bazarnyy V. V., Polushina L. G., Vanevskaya E. A. Immunological analysis of oral fluid as a potential diagnostic tool. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal.* 2014. 770-771. in Russian.
35. Moskovskiy A.V., Shumskiy A.V. Evaluation of the immune status of patients with caries and its complications in combination with periodontitis. *Stomatologiya.* 2008. 4. 24-28. in Russian.
36. Melekhov S.V., Kolesnikova N.V., Ovcharenko E.S. The state of local immunity and microbiocenosis of the oral cavity in patients with chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya.* 2013. 18(1). 3-9. in Russian.
37. Hall E., Martin S., Suzuki J., Falkler W. The gingival immune response to periodontal pathogens in juvenile periodontitis. *Oral Microbiol immunol.* 1994. 9(6). 327-334.
38. Belibasakis G.n., Emingil G., Saygan B. Gene expression of transcription factor *nfatc1* in periodontal diseases. *APMIS.* 2011. 119 (3). 167–172.
39. Isamulaeva A.Z. Pathogenesis mechanisms of improving the effectiveness of treatment of oral diseases in children with bronchial asthma [the dissertation author's abstract on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences] Voronezh. 2011. 22 p. in Russian.

40. Laugisch O., Schacht M., Guentsch A. Periodontal pathogens affect the level of protease inhibitors in gingival crevicular fluid. *Mol. Oral Microbiol.* 2012. 27(1). 45-56.
41. Shinkevich V.I., Kaydashev I.P. The role of cellular immunity factors in the remodeling of gum tissues in chronic generalized periodontitis. *Stomatologiya.* 2012. 1. 23-27. in Russian.
42. Karaulov A.V., Bykov S.A., Bykov A.S. Immunology, Microbiology and immunopathology in the skin. Moscow : Binom. 2012. 532. in Russian.
43. Nepokupnaya-Slobodnyayuk T.S., Skripnikov P.N. Clinical efficacy of short-term and long-term courses of adjuvant antibiotic therapy with azithromycin in chronic generalized periodontitis. *Stomatologiya.* 2014. 6. 20-24. in Russian.
44. Uspenskaya M.N., Yudina N.A., Iryshkova O.V. Complement system at the systemic and local levels in patients with inflammatory periodontal disease. Proceedings of the IV international scientific Conference of Young medical scientists (25–26 Feb 2010). Ed. V.A. Lazarenko. Kursk : Izdatelstvo KGMU. 2010. 3: 293-295. in Russian.
45. Becerik S., Ozsan N., Gürkan A. Toll like receptor 4 and membranebound cd14 expressions in gingivitis, periodontitis and csa-induced gingival overgrowth. *Arch. Oral. Biol.* 2011. 56(5). 456–465.