

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ МОНОНУКЛЕАРНИХ ФАГОЦИТІВ У ХВОРИХ ІЗ ШВИДКОПРОГРЕСУЮЧИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ З ЧУТЛИВИМИ ТА РЕЗИСТЕНТНИМИ ДО МЕДИКАМЕНТІВ ПАРОДОНТАЛЬНИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ

О.О. Гудар'ян, О.С. Дорогіна

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Ключові слова:
швидкопрогресуючий генералізований пародонтит, бактеріальна резистентність, система мононуклеарних фагоцитів, імунітет.

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №3(73). С.32-39.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.3.73.2020.5

E-mail:
alexandrgudarian@gmail.com

Мета дослідження — виявлення особливостей функціональної активності мононуклеарних фагоцитів у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом залежно від заселення пародонтальних тканин чутливими та резистентними до медикаментів збудниками захворювання на основі вивчення активованих моноцитів крові, фагоцитарної активності мононуклеарних фагоцитів і продукції основних класів імуноглобулінів, стану цитокінового профілю.
Матеріал та методи. Для досліджень було відібрано 74 хворих на швидкопрогресуючий генералізований пародонтит I-II та II-III ступеня тяжкості, віком від 35 до 50 років. Комплекс лабораторних досліджень включав імунофенотипне вивчення субпопуляційного складу мононуклеарних клітин крові (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{14}^+ , CD_{16}^+ , CD_{25}^+ , HLA-DR та CD_{95}^+), фагоцитарної активності нейтрофілів, рівень продукції цитокінів ІЛ-1 β , ФНО- α , ІЛ-4 та синтезу sIgA, IgA, IgG і IgM у ротовій рідині.

Результати. На підставі проведених комплексних клініко-лабораторних даних встановлено, що значне зниження функціональної активності системи мононуклеарних фагоцитів обумовлює формування тяжкого вторинного дефіциту клітинного і гуморального імунітету у хворих-носіїв резистентних штампів пародонтопатогенних збудників швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту та помірного – при заселенні пародонтального комплексу медикаментозно-чутливими бактеріями. Показана патогенетична залежність медикаментозної чутливості від характеру порушень системного і локального гуморального імунітету: при вираженому імунодефіциті можливий розвиток бактеріальної резистентності до медикаментозних засобів, а збереження медикаментозної чутливості збудників швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту пов'язане з помірними порушеннями протипатогенних механізмів імунного реагування.

Висновок. Оцінка функціональної активності системи мононуклеарних фагоцитів на основі вивчення стану імунофенотипових змін субпопуляційного складу мононуклеарних клітин крові, фагоцитарної активності моноцитів, вмісту імуноглобулінів та цитокінів у ротовій рідині надає цінну інформацію для уточнення механізмів розвитку різної чутливості пародонтопатогенної флори навколорубних тканин до протокольної антибактеріальної терапії у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом.

Ключевые слова:
быстро прогрессирующий генерализованный пародонтит, бактериальная резистентность, система мононуклеарных фагоцитов, иммунитет.

Клиническая и экспериментальная патология 2020. Т.19, №3 (73). С.32-39.

ІЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ С ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ И РЕЗИСТЕНТНЫМИ К МЕДИКАМЕНТАМ ПАРОДОНТАЛЬНЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

А.А. Гударьян, О.С. Дорогина

Цель исследования – выявить особенности функциональной активности мононуклеарных фагоцитов у больных с быстро прогрессирующим генерализованным пародонтитом в зависимости от заселения пародонтальных тканей медикаментозно-чувствительными и медикаментозно-резистентными возбудителями заболевания на основе изучения активированных моноцитов крови, фагоцитарной активности мононуклеарных фагоцитов и продукции основных классов иммуноглобулинов, состояния цитокінового профиля.

Материалы и методы. Для исследований были отобраны 74 больных с быстро прогрессирующим генерализованным пародонтитом I-II и II-III степени тяжести в возрасте от 35 до 50 лет. Комплекс лабораторных исследований включал иммунофенотипированное изучение субпопуляционного состава мононуклеарных клеток крови (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{14}^+ , CD_{16}^+ , CD_{25}^+ , HLA-DR и CD_{95}^+), фагоцитарной активности нейтрофилов, уровень продукции цитокінов ІЛ-1 β , ФНО- α , ІЛ-4 и синтеза

sIgA, IgA, IgG и IgM в ротовой жидкости.

Результаты. На основании проведенных комплексных клинико-лабораторных данных установлено, что значительное снижение функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов обуславливает формирование тяжелого вторичного дефицита клеточного и гуморального иммунитета у больных-носителей резистентных штаммов пародонтопатогенных возбудителей быстро прогрессирующего генерализованного пародонтита и умеренного – при заселении пародонтального комплекса медикаментозно-чувствительными бактериями. Показана патогенетическая зависимость лекарственной чувствительности от характера нарушений системного и локального гуморального иммунитета: при выраженном иммунодефиците возможно развитие бактериальной резистентности к лекарственным средствам, а сохранение медикаментозной чувствительности возбудителей быстро прогрессирующего генерализованного пародонтита связано с умеренными нарушениями противoinфекционных механизмов иммунного реагирования.

Вывод. Оценка функциональной активности системы мононуклеарных фагоцитов на основе изучения состояния иммунофенотипических изменений субпопуляционного состава мононуклеарных клеток крови, фагоцитарной активности моноцитов, содержания иммуноглобулинов и цитокинов в ротовой жидкости предоставляет ценную информацию для уточнения механизмов развития различной чувствительности пародонтопатогенной флоры околозубных тканей к протокольной антибактериальной терапии у больных с быстро прогрессирующим генерализованным пародонтитом.

FUNCTIONAL ACTIVITY CHANGES OF THE MONONUCLEAR PHAGOCYTE SYSTEM IN PATIENTS WITH RAPIDLY PROGRESSIVE GENERALIZED PERIODONTITIS WITH PERIODONTAL MICROORGANISMS SENSITIVE AND RESISTANT TO DRUGS

A.A. Gudarian, O. S. Dorogina

Purpose. To reveal peculiarities of the mononuclear phagocyte functional activity in patients with rapidly progressive generalized periodontitis depending upon colonization of periodontal tissue by causative agents, sensitive and resistant to drugs, on the basis of studying activated blood monocytes, phagocytic activity of mononuclear phagocytes and production of the main classes of immunoglobulins, cytokine profile state.

Material and methods. The investigation was carried out on 74 patients with rapidly progressive generalized periodontitis I-II and II-III severity, aged 35 to 50 years. Complex of the laboratory studies included immunophenotypic changes in the subpopulation composition of the mononuclear blood cells (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{14}^+ , CD_{16}^+ , CD_{25}^+ , HLA-DR and CD_{95}^+), phagocytic activity of neutrophils, level of cytokine production and synthesis of sIgA, IgA, IgG and IgM in the oral fluid.

Results. On the basis of the conducted complex clinical-laboratory data it has been established that a significant decrease of the functional activity of the mononuclear phagocyte system stipulates the formation of the severe secondary deficiency of the cellular and humoral immunity in patients who are carriers of the resistant strains of periodontal pathogenic agents of the rapidly progressive generalized periodontitis and moderate - at colonization of the periodontal complex with causative agents sensitive to drugs. The pathogenetic dependence of the drug sensitivity upon the nature of the disorders of the systemic and local humoral immunity has been shown: at the marked immunodeficiency the development of the bacterial resistance to drugs is possible, and preservation of the drug sensitivity to the causative agents of the rapidly progressive generalized periodontitis is associated with moderate disorders of anti-infectious mechanisms of the immune response.

Conclusion. The assessment of the functional activity of the mononuclear phagocyte system, based on the study of the state of immunophenotypic changes in the subpopulation composition of mononuclear blood cells, phagocytic activity of monocytes, the content of immunoglobulins and cytokines in the oral fluid, gives valuable information to clarify the mechanisms of the development of various sensitivity of the periodontal-pathogenic flora of the periodontal tissue to protocol antibacterial therapy in the patients with rapidly progressive generalized periodontitis.

Key words:

rapidly progressive generalized periodontitis, bacterial resistance, mononuclear phagocyte system, immunity.

Clinical and experimental pathology. Vol.19, №3 (73). P.32-39.

Вступ

Вивчення імунопатологічних процесів у хворих швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом є особливо актуальною проблемою на сьогодні, оскільки останнім часом вдалося встановити їх ключову роль у різних запально-деструктивних процесах, які характеризуються тривалим агресивним перебігом, нестійкими результатами комплексного лікування і короткими ремісіями захворювання. У зв'язку з цим дослідники все частіше звертають увагу

на імунну систему – найважливішу ланку як захисту, так і пошкодження тканин пародонта [1,2,3,4].

За сучасними уявленнями, моноцити, макрофаги і їх кістковомозкові попередники становлять єдину клітинну лінію – систему мононуклеарних фагоцитів, що беруть участь в ініціації і регуляції імунної відповіді, у забезпеченні неспецифічного і специфічного захисту від інфекційних агентів.

Реалізація неспецифічних функцій мононуклеарних фагоцитів тісно пов'язана з синтезом

основних класів імуноглобулінів, а специфічних – із процесами клітинної активації і продукцією цитокінів [5,6,7].

На сьогодні існує значна кількість спостережень, які вказують на зміни рівнів вмісту імуноглобулінів у крові та ротовій рідині, імунофенотиповій панелі субпопуляційного складу мононуклеарних клітин крові і цитокінового профілю у хворих на генералізований пародонтит. Доведено їх роль у становленні різних клінічних проявів запально-деструктивного процесу в пародонті в бік обтяження патологічного процесу [8,9,10,6].

Визначення функціональної активності мононуклеарних фагоцитів у хворих зі швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом багато в чому сприяло значному прогресу в розумінні імунопатогенезу цього захворювання [11, 12, 8, 13]. Водночас слід зазначити відсутність досліджень, які відображають стан функціональної активності мононуклеарних фагоцитів у хворих на генералізований пародонтит залежно від заселення пародонтальних тканин чутливими й резистентними до медикаментів пародонтально-патогенними мікроорганізмами. Відповідно до цього роль дисфункції мононуклеарних фагоцитів, як важливої ланки у формуванні різної стійкості пародонтальної флори до лікарських засобів, також залишається до кінця не з'ясованою.

Відсутність подібних відомостей на сучасному етапі стала мотивом виконання цієї роботи і визначила мету дослідження.

Мета дослідження

Виявлення особливостей функціональної активності мононуклеарних фагоцитів у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом залежно від заселення пародонтальних тканин чутливими й резистентними до медикаментів збудниками захворювання на основі вивчення активованих моноцитів крові, фагоцитарної активності мононуклеарних фагоцитів і продукції основних класів імуноглобулінів, стану цитокінового профілю.

Матеріали і методи дослідження

Для досліджень відібрано 74 хворих на швидкопрогресуючий генералізований пародонтит I-II та II-III ступеня тяжкості, віком від 35 до 50 років (у середньому – $36,3 \pm 1,6$ років). З них 44 (59,5%) – жінок і 30 (40,5%) – чоловіків.

Швидкопрогресуючий генералізований пародонтит діагностовано за критеріями, розробленими І.С. Машенко (2003), Н.Ф. Данилевським,

А.В. Борисенко (1999) та запропонованими в міжнародній класифікації МКБ-10.

Контрольну групу сформували з 24 практично здорових донорів крові, які не страждають на запальні захворювання пародонту і періодонту віком $34,5 \pm 2,2$ років, серед них було 14 (58,3%) жінок і 10 (41,7%) – чоловіків.

У дослідження включали тільки осіб, які підписали інформовану згоду на проведення ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

клінічних та лабораторних досліджень та мали загальносоматичні патології, що вимагали лікування і прийому лікарських засобів на даний момент.

Усі пацієнти обстежені за єдиним планом із визначенням клінічного і рентгенологічного стану тканин пародонту, особливостей чутливості загальних пародонтальних збудників захворювання до протокольної антибактеріальної терапії та змін функціональної активності в системі мононуклеарних фагоцитів.

Клінічне обстеження включало детальний збір скарг, анамнезу захворювання, оцінку об'єктивного стану пародонтальних тканин, загальноклінічні лабораторні дослідження: біохімічний аналіз крові, сечі, крові на цукор, ВІЛ-інфекції та гепатитів.

Під час аналізу скарг і анамнезу захворювання акцентували увагу, перш за все, на специфічних особливостях виникнення і перебігу, пов'язаних з проявами швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту. Проводили облік швидкості втрати зубів, ефективність і тривалість ремісії від проведеного раніше лікування. Визначали вираженість кровоточивості, гіперемії і набряклості ясен, ступінь рухливості зубів і глибину пародонтальних кишень, наявність і характер ексудації та інше.

Ступінь тяжкості і поширеності запально-деструктивного процесу об'єктивували даними ортопантограм і графічних карт, отриманих за допомогою систем Florida Probe і станом ясенних і пародонтальних індексів.

Індекс гігієни досліджували за методикою Green V.L. Vermillion (1964), кровоточивість – за Muhlemann H., Cowell (1975), поширеність запального процесу – за Parma (1960), тяжкість запально-деструктивних змін у пародонтальних тканинах визначали за допомогою пародонтального тесту, запропонованого Russell A.E.I. (1961).

Перед початком проведення спеціальних лабораторних досліджень здійснювали визначення чутливості основних пародонтопатогенних бактерій до протокольної антибіотикотерапії традиційним касетним методом.

Комплекс лабораторних досліджень включав імунофенотипне вивчення субпопуляційного складу мононуклеарних клітин крові, фагоцитарної активності нейтрофілів, рівень продукції цитокінів ІЛ-1 β , ФНО- α , ІЛ-4 та синтезу sIgA, IgA, IgG і IgM у ротовій рідині.

Дослідження кількості мононуклеарних клітин, що експресують антигени CD₃ +, CD₄ +, CD₈ +, CD₁₄ +, CD₁₆ +, CD₂₅ +, HLA-DR та CD₉₅ +, проводили на проточному цитофлуориметрі із застосуванням вітчизняних моноклональних антитіл, за методикою розробника.

Фагоцитарна активність мононуклеарних фагоцитів із використанням вбитої культури *Staphylococcus aureus* оцінювали за відсотком фагоцитуючих лейкоцитів (Фан), фагоцитарним числом (ФЧ) і фагоцитарним індексом (ФІ), а також за допомогою тесту відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест).

Кількісне виявлення рівнів у ротовій рідині

Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, № 3 (73)

імуноглобулінів загальних класів (sIgA, IgA, IgG і IgM) проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем фірми «Полігност» (м. Санкт-Петербург) за інструкцією виробника. Таким же способом встановлювали вміст цитокінів ІЛ-1 β , ФНО- α , ІЛ-4 у змішаній ротовій рідині та інтерферонів α - γ у сироватці крові. При цьому використовували відповідні моноклональні антитіла тест-систем фірм-виробників «Протеїновий контур» і «Полігност» (м. Санкт-Петербург, Росія).

Статистична обробка матеріалів проведена стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel 2015 і Statistica for Windows v.12.0. У варіаційних рядах проводили підрахунок середніх арифметичних (m) і величини стандартного відхилення. Для оцінки зв'язку між двома різними ознаками використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена з використанням t-критерію. Достовірність відмінностей оцінювалася за критерієм Стьюдента. При $p < 0,05$ відмінності вважалися достовірними.

Результати та їх обговорення

Відповідно до мети роботи хворі були розподілені на дві групи залежно від результатів ефективності проведеного раніше лікування. До першої групи залучали хворих (29 осіб), у яких використання протоколної комплексної терапії не призводило до істотних поліпшень клінічного статусу після лікувальних заходів.

До другої групи (45 осіб) зарахували хворих з нестійкими позитивними результатами лікування. Досягнуті поліпшення в клінічному прояві швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту були короткочасними (від 1 до 3 місяців).

Як з'ясувалося, неоднозначні результати

попереднього лікування, ймовірно, були обумовлені різною медикаментозною чутливістю основних пародонтопатогенних бактерій, що заселяють пародонтальні тканини (*Actinobacillus Actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*). Про це засвідчили проведені у хворих I і II груп дослідження чутливості і резистентності названих збудників захворювання до протоколної антибактеріальної терапії (0,01% розчину хлоргексидину-біглюконату, антибіотиків, що найбільш широко застосовуються у стоматологічній практиці – лінкоміцину, метранідазолу, гентаміцину). У результаті встановлено наявність у пародонтальних тканинах хворих I групи бактерій, які мають слабку чутливість переважно резистентних форм мікроорганізмів до перерахованих антибактеріальних засобів. Навпаки, у хворих II групи медикаментозна чутливість пародонтопатогенних агентів виявилася високою.

Подальші дослідження виявили неспроможність клітинної ланки неспецифічного імунного захисту у хворих із швидкопрогресуючим пародонтитом, який перебігає в умовах заселення пародонтальних тканин резистентними до медикаментів пародонтопатогенними бактеріями. Субпопуляційний аналіз показав, що у всіх хворих першої групи відзначається зниження клітин, що експресують CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₂₅⁺, CD₉₅⁺, CD₁₁₆⁺ і підвищення кількості CD₅₄⁺, CD₇₁⁺ та HLA-DR. Тривалі зміни субпопуляційного складу Т-лімфоцитів у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом засвідчують про порушення балансу між активованими цитостатичними лімфоцитами і клітинами, готовими до входження у стан апоптозу, що сприяє зриву клітинних захисних компенсаторних реакцій (табл. 1).

Таблиця 1

Показники клітинного імунітету у хворих на швидкопрогресуючий генералізований пародонтит з чутливими та резистентними до медикаментів пародонтопатогенними бактеріями

Показники клітинного імунітету	Практично здорові особи (n=24)	Групи хворих на швидкопрогресуючий генералізований пародонтит	
		I група. Чуттєві до загальноприйнятої антибактеріальної терапії (n=29)	II група. Стійкі до загальноприйнятої антибактеріальної терапії (n=45)
CD ₃ ⁺ (%)	54,9 \pm 1,1	52,3 \pm 1,2	46,4 \pm 0,6
CD ₄ ⁺ (%)	39,8 \pm 0,9	37,8 \pm 1,2	34,8 \pm 0,5**
CD ₈ ⁺ (%)	22,9 \pm 1,4	20,6 \pm 0,7	15,2 \pm 0,6**
CD ₁₆ ⁺ (%)	13,0 \pm 0,8	19,2 \pm 1,2*	15,3 \pm 0,4**
CD ₂₅ ⁺ (%)	18,4 \pm 0,4	12,4 \pm 0,4*	5,6 \pm 0,2**
CD ₇₁ ⁺ (%)	4,06 \pm 0,4	9,6 \pm 0,4*	16,2 \pm 0,7**
CD ₅₄ ⁺ (%)	30,4 \pm 0,6	76,9 \pm 1,2*	98,3 \pm 0,6**

CD ₁₁₆ + (%)	21,0±0,3	18,4±0,8	12,5±0,4**
CD ₉₅ + (%)	16,5±0,4	14,0±0,6*	7,2±0,2**
HLA-DR+ (%)	7,4±0,2	16,5±0,7*	12,6±0,3**
ФАН %	68,4±1,41	46,7±1,0*	31,8±0,9**
ФЧ (абс.чис.)	6,0±0,43	3,25±0,21*	2,1±0,3**
ФІ (%)	57,9±3,4	42,4±1,6*	26,3±2,0**
НСТ- спонтан- ний тест (%)	1,32±0,4	1,12±0,2*	0,82±0,2**

Примітка: * $p < 0,05$ відносно нормальних величин

** $p < 0,05$ відносно групи хворих, чутливих до медикаментів

Ця ситуація, найімовірніше, не дає змоги організму ефективно справлятися з пародонтальною інфекцією і створює умови до появи бактерій, резистентних до протокольних антибактеріальних препаратів. Окрім того, встановлено, що у цих хворих відзначається також зниження функції фагоцитів. Спостерігалось зниження кількості нейтрофільних гранулоцитів більш ніж у 2 рази, фагоцитарного числа у 2,9 рази, фагоцитарного індексу у 2,2 рази. Поряд із цим у 82,3% хворих I групи відзначено зниження резервів киснево залежного метаболізму нейтрофілів (у середньому на 37,9%).

Враховуючи важливу роль системи мононуклеарних фагоцитів у забезпеченні неспецифічної імунної відповіді, виявлені зміни субпопуляційного складу лімфоцитів крові і фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих I групи засвідчують про виражену недостатність клітинної ланки імунітету в осіб, пародонтальні тканини яких заселені видами пародонтопатогенних бактерій, резистентними до протокольних протимікробних препаратів.

Згідно з отриманими результатами, у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом на тлі виділення чутливих до протокольної

антибактеріальної терапії пародонтопатогенних бактерій особливих порушень у клітинній ланці неспецифічного захисту не спостерігається, є лише ознаки слабо вираженого імунодефіциту Т-клітинного імунітету (див. табл.1).

Під час аналізу субпопуляцій нейтрофілів у хворих II групи привернув увагу нормальний вміст у крові CD₃ +, CD₄ + і CD₈ +. Рівень експресії CD₁₆, CD₂₅ + і CD₉₅ + знижувався незначно, хоч і достовірно відрізнявся від відповідних показників у контрольній групі. Окрім того, у таких хворих меншою мірою, ніж у представників I групи, реєструвалося пригнічення фагоцитарної активності (46,7±1,0% проти 31,8±0,9%), зниження фагоцитарного індексу (42,4±,6% проти 26,3±2,0%) і фагоцитарного числа (3,25±0,21 од. проти 2,1±0,3 од.).

У хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом, які мали резистентну до стандартних антибактеріальних засобів пародонтальну мікрофлору, порівняно з групою контролю (1,48±0,2 г/л) і з групою пацієнтів-носіїв чутливих бактерій (0,66±0,03 г/л), виявлено достовірно зменшення синтезу sIgA клітинами слизової оболонки порожнини рота (0,36±0,02 г/л; $p < 0,05$) (табл.2). Відхилення продукції IgA та IgG як у

Таблиця 2

Показники гуморального імунітету у хворих на швидкопрогресуючий пародонтит з чутливими та резистентними до медикаментів пародонтопатогенними бактеріями

Показники гуморального імунітету	Групи		
	Практично здорові донори крові (n=24)	Хворі на швидкопрогресуючий генералізований пародонтит	
		II група (з чутливими до медикаментів бактеріями) n=42	I група (зі стійкими до медикаментів бактеріями) n=29
sIgA (г/л)	1,48±0,2	0,66±0,03*	0,36±0,02**
IgA (г/л)	0,61±0,03	0,87±0,02*	0,70±0,02**
IgG (г/л)	10,8±0,3	12,3±0,4*	13,6±0,3**

Продовження таблиці 2

IgM (г/л)	0,51±0,02	1,02±0,3	0,22±0,01**
α-ИФ (пг/мл)	13,4±0,9	10,8±0,7*	7,9±0,8**
γ -ИФ (пг/мл)	27,8±1,9	23,2±2,6*	16,8±0,2**
ИЛ-1β(пг/мл)	70,9±3,4	201±6,0*	481,7±4,12**
ФНО- α (пг/мл)	44,3±3,1	108,4±4,2*	212,0±6,2**
ИЛ-4 (пг/мл)	82,8±6,4	49,3±5,4*	25,5±6,1**

Примітка: * $p < 0,05$ достовірно відносно нормальних величин

** $p < 0,05$ відносно показників у хворих з медикаментозно чутливими бактеріями

хворих першої, так і другої груп були малоістотними.

Рівень sIgA прямо корелював з дефіцитом вироблення IgM ($r=87$; $p<0,05$).

Проведені дослідження рівнів основних імуноглобулінів ротової рідини дали можливість виявити наявність асоціативного зв'язку різної чутливості до протокольних антибактеріальних засобів комплексної протокольної терапії з певними змінами показників гуморального імунітету. Причому найбільш вираженими ці зв'язки були стосовно sIgA і IgM. Враховуючи, що загальна роль у протиінфекційному захисті належить секреторному імуноглобуліну, то максимальне зниження рівнів sIgA у хворих із резистентною пародонтальною мікрофлорою щодо показників групи порівняння і групи здорових, імовірно, є одним із патогенетичних факторів, які сприяють розвитку різної чутливості бактерій при швидкопрогресуючому пародонтиті.

Рівень синтезу sIgA прямо корелював із продукцією цитокінів ИЛ-1β і ФНО-α ($r=0,87$ і $r=82$; $p<0,05$) у хворих із резистентною бактеріальною мікрофлорою пародонтальних тканин. У цих умовах їх продукція збільшувалася відповідно у 6,9 і в 4,8 раза порівняно з групою контролю. Зниження концентрації ИЛ-4 зазначалося у хворих аналізованої групи в 3,2 раза (див. табл.2). При цьому відзначався зворотний кореляційний зв'язок продукції ИЛ-1β і ФНО-α із синтезом ИЛ-4 ($r=-0,78$ і $r=-0,72$; $p<0,05$), а також з рівнями sIgA ($r=-0,67$; $p<0,05$).

Виявлено достовірні відмінності цитокінового профілю між першою і другою групами, що проявлялося менш суттєвими відмінностями від контрольних показників продукції ИЛ-1β і ФНО-α і менш вагомим виснаженням синтезу ИЛ-4 у хворих з чутливими до медикаментів бактеріями, виділеними з пародонтальних тканин, ніж при наявності у структурах пародонту резистентної флори до протокольних антибактеріальних засобів (див. табл.2).

Локальна продукція цитокінів ИФ-α і ИФ-γ у групах дослідження показала односпрямованість змін у бік депресії. При цьому виявлені відмінності інтенсивності зниження рівня цих цитокінів у носіїв резистентних збудників захворювання і у хворих, що мають у пародонтальних тканинах чутливі до медикаментів пародонтопатогенні бактерії: значний

їх синтез відзначений у представників I групи; слабо виражений – у пацієнтів II групи (див. табл.2).

Отже, при заселенні навколорубних тканин бактеріями, резистентними до загальноприйнятої антимікробної терапії, встановлені більш вагомі зміни локального гуморального імунітету, ніж у носіїв медикаментозно чутливих пародонтопатогенів, що характеризується вираженим пригніченням синтезу sIgA, ИЛ-4, ИФ-α і ИФ-γ і посиленням продукції ИЛ-1β і ФНО-α моноцитарними клітинами слизової оболонки порожнини рота.

Висновки

1. Оцінка функціональної активності системи мононуклеарних фагоцитів на основі вивчення стану імунофенотипових змін субпопуляційного складу мононуклеарних клітин крові, фагоцитарної активності моноцитів, вмісту імуноглобулінів та цитокінів у ротовій рідині надає цінну інформацію для уточнення механізмів розвитку різної чутливості пародонтопатогенної флори навколорубних тканин до протокольної антибактеріальної терапії у хворих із швидкопрогресуючим генералізованим пародонтитом.

2. Значне зниження функціональної активності системи мононуклеарних фагоцитів обумовлює формування тяжкого вторинного імунодефіциту клітинного і гуморального характеру у хворих-носіїв резистентних штамів пародонтопатогенних збудників швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту; помірного – при заселенні пародонтального комплексу чутливими до медикаментів бактеріями.

3. Встановлено патогенетичну залежність розвитку медикаментозної резистентності від характеру і системи порушень системного і локального гуморального імунітету: при вираженому імунодефіциті протимікробного захисту можливий розвиток бактеріальної резистентності до лікарських засобів, а збереження медикаментозної чутливості збудників швидкопрогресуючого генералізованого пародонтиту пов'язане з менш значними порушеннями протиінфекційних механізмів імунного реагування.

Перспективи подальших

Список літератури

1. Костригина КД, Зюлькина ЛА, Иванов ПВ. Современный взгляд на этиопатогенез пародонтита (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017;3:118-28. doi: 10.21685/2072-3032-2017-3-13
2. Гударьян АА, Кузник НБ, Дроник ИИ. Клинические, микробиологические, иммунологические и метаболические особенности возникновения гнойного процесса в пародонте у больных хроническим генерализованным пародонтитом. Медичні перспективи. 2016;21(4):98-105.
3. Ji S, Choi Y. Innate immune response to oral bacteria and the immune evasive characteristics of periodontal pathogens. J Periodontal Implant Sci. 2013;43(1):3-11. doi: 10.5051/jpis.2013.43.1.3
4. Ji S, Choi Y. Innate immune response to oral bacteria and the immune evasive characteristics of periodontal pathogens. J Periodontal Implant Sci. 2013;43(1):3-11. doi: 10.5051/jpis.2013.43.1.3
5. Савельева НН. Состояние цитокиновой сети у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести с паразитами. Вісник стоматології. 2016;3:33-7.
6. Кулаков АА, Зорина ОА, Борискина ОА. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Стоматология. 2010;89(6):72-7.
7. Киселева АА. Сравнительная характеристика иммунных факторных моделей хронического воспаления и неоплазии слизистой оболочки полости рта. Цитокины и воспаление. 2011;10(3):40-4.
8. Машенко ИС, Гударьян АА, Идашкина НГ. Исследование процессов апоптоза клеточной пролиферации в слизистой оболочке десны на этапах хирургического лечения у больных генерализованным пародонтитом. Sciences of Europe. 2019;38-2:37-42.
9. Левин МЯ, Федосеев ТД, Васильев ОН. Количественный и функциональный состав системного и местного иммунитета у пациентов с хроническим пародонтитом и пародонтитами. Пародонтология. 2010;15(4):37-40.
10. Smeekens SP, van de Veerdonk FL, Joosten LAB, Jacobs L, Jansen T, Williams DL, et al. The classical CD14+, CD16+ monocytes, but not the patrolling CD14++ CD16+ monocytes, promote Th 17 responses to Candida albicans. Eur J Immunol. 2011;41(10):2915-24. doi: 10.1002/eji.201141418
11. Машенко ИС, Гударьян АА, Васильковская ОС. Иммунопатогенез различных клинических форм генерализованного пародонтита. Вісник стоматології. 2012;2:41-6.
12. Барер Г, Суражев Б, Постнова Н, Григорян С, Оспельникова Т. Клиническая эффективность и изменения в цитокиновом профиле десневой жидкости больных пародонтитом при лечении линиментом циклоферона. Катедра-Кафедра. Стоматологическое образование. 2007;6(1):44-9.
13. Hussein MR, Fathi NA, El-Din AMT, Hassan HI, Abdullah F, Al-Hakeem E, et al. Alterations of the CD4(+), CD8 (+) T cell subsets, interleukins-lbeta, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor-alpha and soluble intercellular adhesion molecule in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: preliminary observations. Pathol Oncol Res. 2008;14(3):321-8. doi: 10.1007/s12253-008-9016-1
14. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki. 2017;3:118-28. doi: 10.21685/2072-3032-2017-3-13 (in Russian)
15. Gudaryan AA, Kuznyak NB, Dronik II. Klinicheskie, mikrobiologicheskie, immunologicheskie i metabolicheskie osobennosti vozniknoveniya gnoynogo protsessa v parodonte u bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontitom [Clinical, microbiological, immunological and metabolic features of purulent process in the periodontium in patients with chronic generalized periodontitis]. Medical perspectives. 2016;21(4):98-105. (in Russian)
16. Ji S, Choi Y. Innate immune response to oral bacteria and the immune evasive characteristics of periodontal pathogens. J Periodontal Implant Sci. 2013;43(1):3-11. doi: 10.5051/jpis.2013.43.1.3
17. Ji S, Choi Y. Innate immune response to oral bacteria and the immune evasive characteristics of periodontal pathogens. J Periodontal Implant Sci. 2013;43(1):3-11. doi: 10.5051/jpis.2013.43.1.3
18. Savel'eva NN. Sostoyanie tsitokinovoy seti u bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontitom I-II stepeni tyazhesti s parazitozami [Cytokine reticulum status in patients with chronic generalized periodontitis of i-ii severity with parasitic invasion]. Visnyk stomatologiy. 2016;3:33-7. (in Russian)
19. Kulakov AA, Zorina OA, Boriskina OA. Rol' zashchitnykh faktorov organizma v patogeneze vospalitel'nykh zabolovaniy parodonta [The role of protective factors of the body in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases]. Stomatologiya. 2010;89(6):72-7. (in Russian)
20. Kiseleva AA. Sravnitel'naya kharakteristika immunnykh faktornykh modeley khronicheskogo vospaleniya i neoplazii slizistoy obolochki polosti rta [Comparative characteristics of immune factor models of chronic inflammation and neoplasia of the oral mucosa]. Cytokines and inflammation. 2011;10(3):40-4. (in Russian)
21. Maschenko IS, Gudarian AA, Idashkina NG. Issledovanie protsessov apoptoza kletochnoy proliferatsii v slizistoy obolochke desny na etapakh khirurgicheskogo lecheniya u bol'nykh generalizovannym parodontitom [Research results of apoptosis processes and proliferating cell in gingival tissue at patients with generalized periodontitis in surgical treatment]. Sciences of Europe. 2019;38-2:37-42. (in Russian)
22. Levin MYa, Fedoseenko TD, Vasil'ev ON. Kolichestvennyy i funktsional'nyy sostav sistemnogo i mestnogo immuniteta u patsientov s khronicheskim periodontitami i parodontitami [Quantitative and functional composition of systemic and local immunity in patients with chronic periodontitis and periodontitis]. Parodontologiya. 2010;15(4):37-40. (in Russian)
23. Smeekens SP, van de Veerdonk FL, Joosten LAB, Jacobs L, Jansen T, Williams DL, et al. The classical CD14+, CD16+ monocytes, but not the patrolling CD14++ CD16+ monocytes, promote Th 17 responses to Candida albicans. Eur J Immunol. 2011;41(10):2915-24. doi: 10.1002/eji.201141418
24. Maschenko IS, Gudarjan AA, Vasilkovskaja OS. Immunopatogenez razlichnykh klinicheskikh form generalizovannogo parodontita [The immunopathogenesis of the different clinical forms of generalized periodontitis]. Visnyk stomatologiy. 2012;2:41-6. (in Russian)
25. Barer G, Surazhev B, Postnova N, Grigoryan S, Ospel'nikova T. Klinicheskaya effektivnost' i izmeneniya v tsitokinovom profile desnevoy zhidkosti bol'nykh parodontitom pri lechenii linimentom tsikloferona [Clinical efficacy and changes in the cytokine profile of gingival fluid in patients with periodontitis in the treatment of cycloferon liniment]. Katetra-Kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie. 2007;6(1):44-9. (in Russian)
26. Hussein MR, Fathi NA, El-Din AMT, Hassan HI, Abdullah F, Klinichna ta eksperymentalna patologiya. 2020. T.19, № 3 (73)

References

1. Kostriгина ED, Zyul'kina LA, Ivanov PV. Sovremennyy vzglyad na etiopatogenez parodontita (obzor literatury) [A modern view of the etiopathogenesis of periodontitis (a review of literature)].

Al-Hakeem E, et al. Alterations of the CD4(+), CD8 (+) T cell subsets, interleukins-lbeta, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor-alpha and soluble intercellular adhesion molecule in rheumatoid

arthritis and osteoarthritis: preliminary observations. *Pathol Oncol Res.* 2008;14(3):321-8. doi: 10.1007/s12253-008-9016-1

Відомості про авторів:

Гудар'ян О.О. – проф. кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології, проректор з наукової роботи ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

Дорогіна О.С. – асист. кафедри хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна.

Сведения об авторах:

Гударьян А.А. – проф. кафедры хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии, проректор по научной работе ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина.

Дорогина А.С. – ассист. кафедры хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина.

Information about authors:

A. A. Gudaryan – professor of the Department of Surgical Dentistry, Implantology and Periodontology, Vice-Rector for Research, State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Dorogina A.S. – assistant of the Department of Surgical Dentistry, Implantology and Periodontology, State Institution "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 12.08.2020

Рецензент – проф. Кузняк Н.Б.

©О.О. Гудар'ян, О.С. Дорогіна, 2020

