

СТОМАТОЛОГІЯ

© Аветіков Д. С., Ву В'єт Куонг, Шликова О. А., Лепський В. В., Кайдашев І. П.

УДК [616. 716+617. 52]-002. 36-085. 243

Аветіков Д. С., Ву В'єт Куонг, Шликова О. А., Лепський В. В., Кайдашев І. П.

ЗАЛЕЖНІСТЬ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ РОТА ВІД ГЕНОТИПІВ ГЕНІВ TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) У ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА ПОРОЖНИНИ РОТА

Вищий Державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Робота є фрагментом загальнокафедральної ініціативної теми «Вроджені та набуті морфофункціональні порушення зубощелепної системи, органів і тканин голови та шиї, їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування», № держ. реєстрації 0111U006301.

Вступ. Оптимізація лікування одонтогенних гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки є одним з актуальних завдань щелепно-лицевої хірургії.

Останніми роками приділяється пильна увага питанням комплексного лікування одонтогенних флегмон дна порожнини рота (ОФДПР). Їх клінічні прояви розвиваються на тлі виснаження внутрішніх компенсаторних механізмів організму, зниження імунорезистентності організму, зменшення активності антиоксидантної системи, підвищеної концентрації продуктів перекисного окиснення ліпідів і інших токсичних речовин в крові [2, 4]. Це сприяє інгібуванню репаративних процесів і може привести до несприятливого результату захворювання [1, 7].

Збудниками одонтогенних запальних захворювань є мікроорганізми, які зазвичай входять до складу постійної мікрофлори порожнини рота – стафілококи, стрептококи, ентерококи, диплококи, грам позитивні і грамнегативні палички *E. coli*, *Proteus* тощо. Крім того, в осередках одонтогенної інфекції іноді виявляються гриби, мікоплазми, найпростіші з сімейств трихомонад та спірохет [3, 6, 7]. Нерідко зустрічаються асоціації стафілокока з стрептококом, стафілокока з диплококом, грамнегативними паличками. Досить часто в осередку запалення присутні анаероби які, якщо не викликають захворювання, то, принаймні, обтяжують його перебіг [6].

Характер перебігу інфекційно-запального процесу залежить не тільки від видової приналежності збудника, від його культуральних властивостей, а також від стану загальної імунологічної реактивності організму. Відомо, що на поверхні

клітин неспецифічного захисту (макрофаги, дендритні клітини, епітеліоцити слизових оболонок, нейтрофіли, ендотеліоцити дерми) мікроорганізми розпізнаються за допомогою Толл-подібних рецепторів (TLR), що ініціюють каскад прозапальних реакцій вродженого імунітету, в результаті яких відбувається синтез відповідних цитокінів [4, 5].

Існують відомості, що поліморфізми TLR змінюють імунну відповідь на мікробні ліганди. Так, TLR2 поліморфізм 2258G/A заміна аргініну на глютамін в TIR сигнальному (інтрацелюлярному) домені, порушує його функцію та асоційований з гіпореактивністю у відповідь на ліпопротеїни грам позитивних бактерій. При грамнегативних інфекціях гіпореактивність на ліпополісахарид та розвиток септичного шоку пов'язані з поліморфізмом TLR4 896A/G (заміна аспарагіну-299 на гліцин) [4].

Висунуто припущення про достовірну асоціацію між наявністю мутантних алелей генів TLR2 2258G/A та TLR4 896A/G і підвищеним ризиком інфікування поширеними урогенітальними інфекціями. Показано, що втрата прилеглих ясен до зубів, яка спостерігається при періодонтиті, індукується грамнегативними анаеробними бактеріями та може бути пов'язана з поліморфізмом TLR4 896A/G, оскільки були знайдені значні відмінності частот його алельних варіантів між здоровими та хворими всіма формами періодонтиту [5].

Враховуючи важливу роль системи вродженого імунітету в розвитку запалення, порушення в передачі імпульсу через TLR сигнальний шлях може бути однією з ланок патогенезу низки гострих і хронічних запальних процесів, у тому числі одонтогенних флегмон. Тому, встановлення асоціацій поліморфізмів TLR 2, 4 з розвитком одонтогенних абсцесів та флегмон, дозволять прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати схеми профілактики і лікування, що і стало **метою** даного **дослідження**.

Об'єкт і методи дослідження. Було обстежено 50 хворих з одонтогенними флегмонами дна

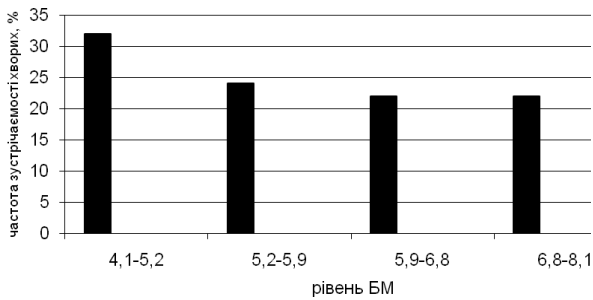


Рис. 1. Частота визначення низького, середнього, високого та дуже високого рівнів загальної бактеріальної маси в обстеженій групі хворих.

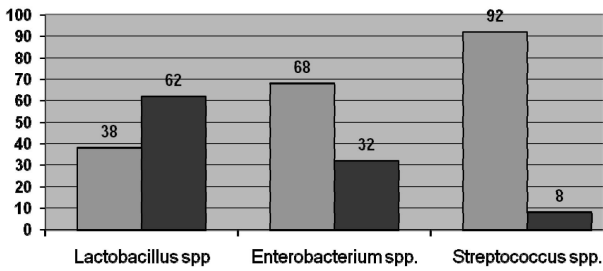


Рис. 2. Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДП (n = 50).

порожнини рота без супутніх захворювань, у віці від 20 до 55 років, що були шпиталізовані у відділення щелепно-лицевої хірургії Полтавської обласної клінічної лікарні, яким у складі комплексної терапії застосовувався препарат «Ліпін». Контрольну групу склали 25 пацієнтів, які були проліковані за загальноприйнятною методикою.

Результати досліджень та їх обговорення. Як показали наші дослідження, середній рівень загальної бактеріальної маси складав $5,9 \pm 0,99$ ГЕ/зразок. Рівень БМ визначено низький (4,1-5,2 ГЕ/зразок) у 32% хворих, середній (5,2 – 5,9 ГЕ/зразок) у 24%,

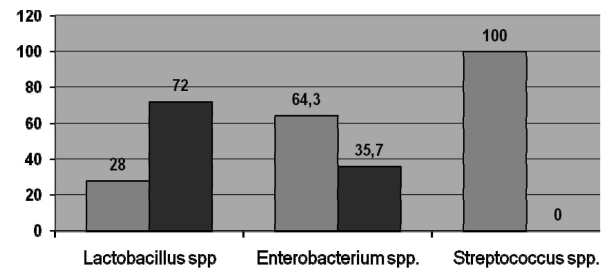
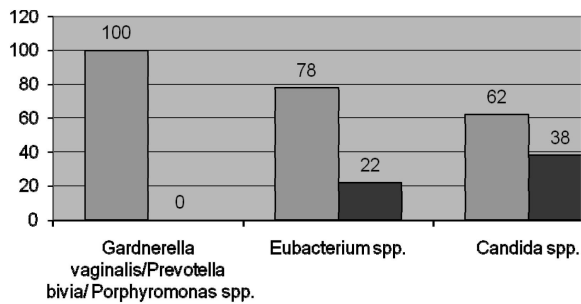


Рис. 3. Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДП з наявністю поліморфізмів генів TLR (n = 14).

Таблиця 1
Аналіз кількості виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині у хворих із ОФДП залежно від наявності поліморфних варіантів генів TLR4 (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790))

Показник	Хворі з ОФДП із наявністю поліморфних варіантів генів TLR (...) (n = 14)	Хворі з ОФДП без наявності поліморфних варіантів генів TLR (...) (n = 36)
БМ, U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 160,5; p = 0,048$	
Lactobacillus spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 220,00; p = 0,43$	
Enterobacterium spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 216,00; p = 0,42$	
Streptococcus spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 137,5; p = 0,013$	
Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 139,5; p = 0,039$	
Eubacterium spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 195,5; p = 0,22$	
Candida spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 159,00; p = 0,039$	

Примітка: U, p – відмінності між групами за критерієм Манна- Уїтні.

високий (5,9-6,8 ГЕ/зразок) у 22% хворих, дуже високий (6,8-8,1 ГЕ/зразок) у 22% хворих (рис. 1).

Наявність мікроорганізмів з групи Lactobacterium spp. встановлено у 38% із обстежених хворих, кількість лактобактерій коливалась від 2,9 до 6,2 ГЕ/зразок. Групи факультативно анаеробних мікроорганізмів, таких як представники родини Enterobacteriaceae та Streptococcus spp. виявлено у 68% та 92% із обстежених хворих, відповідно. 2 групи obligatno-anaerobних мікроорганізмів: Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas gingivalis spp., Eubacterium spp. зустрічались у 100% та 78% хворих з ОФДП відповідно. Представники грибів роду Candida spp. винайдено у 62% хворих (рис. 2).

При аналізі результатів дослідження в групі хворих із ОФДП з наявністю поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) (n = 14) мікроорганізми з групи Lactobacillus spp. виявлено у 28% хворих, Enterobacterium spp. у 64,3%. Слід відмітити, що у всіх хворих встановлено наявність мікроорганізмів з груп Streptococcus spp. та Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp. Мікроорганізми з групи

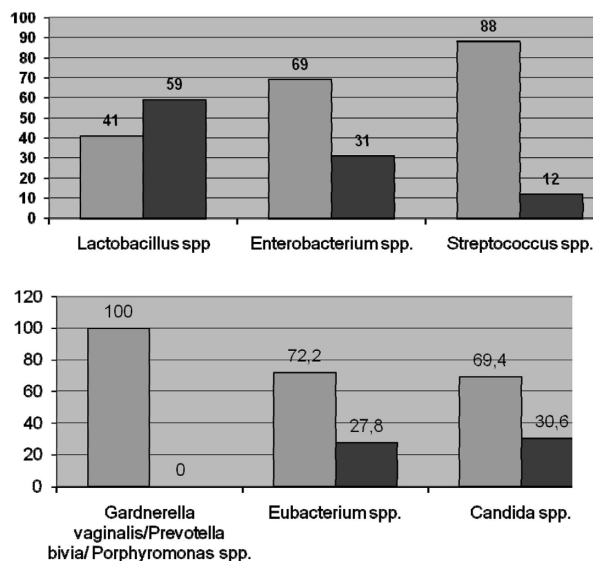


Рис. 4. Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДПР без наявності поліморфізмів генів TLR (n=36).

Eubacterium spp. зустрічались у 92, 9% хворих із досліджуваної групи, Candida spp. у 42,9% хворих (рис. 3).

Аналізуючи структуру розподілу досліджуваних мікроорганізмів в групі хворих без наявності поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) (n=36) встановлено, що мікроорганізми з групи Lactobacillus spp. виявлено у 41% хворих, Enterobacterium spp. у 69% хворих. Відсоток хворих з наявністю

мікроорганізмів з групи Streptococcus spp. дорівнював 88%. У всіх хворих даної групи, як і попередньої, знайдено мікроорганізми з групи Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp. Мікроорганізми з групи Eubacterium spp. були виявлені у 72,2% хворих даної групи, Candida spp. у 69,4% хворих (рис. 4).

Із метою виявлення відмінностей між групами хворих із ОФПР без наявності та із наявністю поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) за кількістю виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині було проведено порівняння відповідних груп з використанням U критерію Манна-Уїтні (табл. 1).

Висновок. Таким чином, відмінності між групами були виявлені за деякими показниками на рівні статистичної значущості за показником кількості загальної бактеріальної маси ($U_{(n=14;n=36)} = 160,5$; $p = 0,048$). Також група хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) відрізнялась за вищим значенням кількості мікроорганізмів з групи Streptococcus spp., ($U_{(n=14;n=36)} = 137,5$; $p = 0,013$) та Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp. ($U_{(n=14;n=36)} = 139,5$; $p = 0,039$). Відмічено, що в групі без наявності поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) статистично значуще вищою була кількість мікроорганізмів з групи Candida spp. ($U_{(n=14;n=36)} = 139,5$; $p = 0,039$).

У подальших дослідженнях планується провести кореляційний взаємозв'язок щодо асоціацій розвитку одонтогенних флегмон з поліморфним варіантом 896A/G гена TLR4.

Література

1. Аветіков Д. С. Перспектива застосування нанокапсул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки / Д. С. Аветіков, Ву В'єт Куонг, С. Б. Кравченко // III з'їзд Української Асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів : Мат. з'їзду. – 2013. – С. 88-91.
2. Аветіков Д. С. Обоснование применения препарата «Липин» в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Д. С. Аветіков, И. В. Яценко, Ву В'єт Куонг // Стоматология славянских государств : Международная научно-практическая конференция : Мат. конф. – Белгород, 2013. – С. 11-13.
3. Байракова А. Л. Роль и биологическое значение Толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма / А. Л. Байракова, Е. А. Воропаева, С. С. Афанасьев // Вестник Российской АМН. – 2008. – № 1. – С. 45-54.
4. Островська Л. Й. Поліморфізм Asp299Gly гена Toll-подібного рецептора 4 у генезі змін ясен у вагітних / Л. Й. Островська, Т. О. Петрушанко, І. П. Кайдашев // Укр. стомат. альманах. – 2009. – № 6. – С. 17-19.
5. Шинкевич В. І. Роль Toll-рецепторів у патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота / В. І. Шинкевич, І. П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14, № 3-4. – С. 12-16.
6. Brett P. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. / P. Brett, F. D' Aiuto, M. Tonetti // J. Dent. Res. – 2005. – Vol. 84 (12). – P. 1149-1153.
7. Edmiston C. E. Anaerobic infections in the surgical patients: microbiology etiology and therapy / C. E. Edmiston, C. J. Krepel, G. R. Seabrook // Clin Infect Dis. – 2002. – Vol. 35. – P. 112-118.

УДК [616. 716+617. 52]-002. 36-085. 243

ЗАЛЕЖНІСТЬ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ РОТА ВІД ГЕНОТИПІВ ГЕНІВ TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) У ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА ПОРОЖНИНИ РОТА

Аветіков Д. С., Ву В'єт Куонг, Шликова О. А., Лепський В. В., Кайдашев І. П.

Резюме. Стаття присвячена вивченню проблеми залежності інфекційно-запального процесу від видової приналежності збудника та його культуральних властивостей, а також від стану загальної імунологічної реактивності організму. Авторами досліджено достовірну асоціацію між наявністю мутантних алелей генів TLR2 2258G/A та TLR4 896A/G і підвищеним ризиком виникнення одонтогенних флегмон дна порожнини рота.

Встановлено відмінності між групами за деякими показниками на рівні статистичної значущості за показником кількості загальної бактеріальної маси ($U_{(n=14;n=36)} = 160,5; p = 0,048$). Також група хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) відрізняється за вищим значенням кількості мікроорганізмів з групи *Streptococcus* spp., ($U_{(n=14;n=36)} = 137,5; p = 0,013$) та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. ($U_{(n=14;n=36)} = 139,5; p = 0,039$). Відмічено, що в групі без наявності поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) статистично значуще вищою була кількість мікроорганізмів з групи *Candida* spp. ($U_{(n=14;n=36)} = 139,5; p = 0,039$).

Ключові слова: мікрофлора порожнини рота, одонтогенні флегмони дна порожнини рота, гени TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)).

УДК [616. 716+617. 52]-002. 36-085. 243

ЗАВИСИМОСТЬ СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА ОТ ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) и 896A/G TLR 4 (rs4986790)) У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА ПОЛОСТИ РТА

Аветиков Д. С., Ву Вьет Куонг, Шлыкова О. А., Лепский В. В., Кайдашев И. П.

Резюме. Стаття присвячена вивченню проблеми залежності інфекційно-воспалительного процесу від видової приналежності збудителя та його культуральних властивостей, а також від стану загальної імунітету організму. Авторами досліджено достовірну асоціацію між наявністю мутантних алелів генів TLR2 2258G/A та TLR4 896A/G та підвищеним ризиком виникнення одонтогенних флегмон дна порожнини рота.

Встановлено відмінності між групами за деякими показниками на рівні статистичної значущості за показником кількості загальної бактеріальної маси ($U_{(n=14;n=36)} = 160,5; p = 0,048$). Також група хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) відрізняється по вищому значенню кількості мікроорганізмів з групи *Streptococcus* spp., ($U_{(n=14;n=36)} = 137,5; p = 0,013$) та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. ($U_{(n=14;n=36)} = 139,5; p = 0,039$). Відмічено, що в групі без наявності поліморфних варіантів генів TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4 (rs4986790)) статистично значуще вище визначалося кількість мікроорганізмів з групи *Candida* spp. ($U_{(n=14;n=36)} = 139,5; p = 0,039$).

Ключевые слова: мікрофлора порожнини рота, одонтогенні флегмони дна порожнини рота, гени TLR (2258g/A TLR 2 (rs5743708) та 896a/G TLR 4 (rs4986790)).

UDC [616. 716+617. 52]-002. 36-085. 243

Content of Oral Microflora Dependence on Genotype of Tlr (2258g/A Tlr 2 (Rs5743708) and 896a/G Tlr 4 (Rs4986790)) Genes in Patients with Odontogenic Phlegmons of Mouth Floor

Avetikov D. S., Vu Vyet Kuong, Shlykova O. A., Lepskiy V. V., Kaydashev I. P.

Abstract. Purpose of the research. Taking into account the principle role of inherent immunity in the progression of inflammatory process, disturbance of impulse transmission through the TLR, the signaling pathway may be one of the chains of pathogenesis of number of acute and chronic inflammatory processes, including odontogenic phlegmons. Therefore, identification of associations of TLR 2, 4 polymorphisms with the development of odontogenic abscesses and phlegmons will provide with prognosis of clinical course and make the treatment and prophylaxis regimens more efficient.

Object and Methods. 50 patients, aged from 20 to 55 years old, with odontogenic phlegmons of mouth floor without associated diseases have been examined at the Oral and Maxillofacial Surgery Department of Poltava Regional Clinical Hospital. They have been administered with Lipin as part of complex therapy. 25 patients, who received conventional treatment, have been assigned to control group.

Lactobacterium spp. microorganisms has been found in 38% of all examined patients, the amount of lactobacteria varied from 2,9 to 6,2 GU/sample. Groups of facultative anaerobic bacteria, representatives of *Enterobacteriaceae* and *Streptococcus* spp. have been detected in 68% and 92%, respectively, of all examined patients. Two groups of obligate aerobic bacteria, i. e., *Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas gingivalis* spp., *Eubacterium* spp. have been found in 100% and 78%, respectively, of patients with odontogenic phlegmons of mouth floor. Representatives of *Candida* spp. fungi have been found in 62% of patients.

The analysis of findings in group of patients with odontogenic phlegmons of mouth floor with polymorphous variants of TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) and 896A/G TLR 4 (rs4986790)) genes (n = 14) showed the presence of *Lactobacillus* spp. microorganisms in 28% of patients, and *Enterobacterium* spp. in 64,3% of patients. It should be noted that *Streptococcus* spp. and *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. bacteria have been found in all patients. *Eubacterium* spp. bacteria have been detected in 92,9% of patients from the study group and *Candida* spp. in 42,9% of patients.

While analyzing the structure of division of microorganisms under study in group of patients without polymorphous variants of TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) and 896A/G TLR 4 (rs4986790)) genes (n = 36) it has been established that *Lactobacillus* spp. bacteria were found in 41% of patients, and *Enterobacterium* spp. in 69% of patients. The percentage of patients with *Streptococcus* spp. bacteria accounted for 88%. *Gardnerella vaginalis/Prevotella*

bivia/Porphyromonas spp. bacteria have been found in all patients from this group and the previous one. *Eubacterium spp.* bacteria have been detected in 72,2% of patients from this group and *Candida spp.* in 69,4% of patients.

The comparison between the corresponding groups has been carried out, using the Mann-Whitney U-test. It was aimed at detecting the differences between the groups of patients with odontogenic phlegmons of mouth floor without and with polymorphous variants of TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) and 896A/G TLR 4 (rs4986790)) as for the amount of bacteria, found in the oral cavity.

Conclusions. Consequently, the differences between the groups have been discovered according to several indices at the level of statistical significance by the index of the amount of total bacterial mass ($U_{(n=14;n=36)} = 160,5$; $p=0,048$). In addition, group of patients with odontogenic phlegmons of mouth floor with polymorphous variants of TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) and 896A/G TLR 4 (rs4986790)) differed by the higher value of the amount of bacteria of *Streptococcus spp.* group ($U_{(n=14;n=36)} = 137,5$; $p=0,013$) and *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* ($U_{(n=14;n=36)} = 139,5$; $p=0,039$). It has been established that the amount of bacteria of *Candida spp.* group ($U_{(n=14;n=36)} = 139,5$; $p=0,039$) was significantly higher in the group of patients without polymorphous variants of TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) and 896A/G TLR 4 (rs4986790)).

The perspective studies will encompass the correlation in terms of associations of the development of odontogenic phlegmons with 896A/G polymorphous variant of TLR4 gene.

Keywords: oral microflora, odontogenic phlegmons of mouth floor, TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) and 896A/G TLR 4 (rs4986790) genes.

Рецензент – проф. Рибалов О. В.

Стаття надійшла 22. 08. 2014 р.