

8. Pfeiffer C. M., Twite D., Shih J. et al. Method comparison for total plasma homocysteine between the Abbott IMx analyzer and an HPLC assay with internal standardization // Clin. chem. – 1999 Jan. – № 45 (1). – P. 2–3.

9. Sanjana Dayal and Steven R. Lentz Murine // Models of hyperhomocysteinemia and their vascular phenotypes arterioscler thromb vasc biol. – 2008. – № 28. – P. 1596–1605.

Поступила 28.04.2012

М. М. ЦАРИНСКИЙ, Н. М. ЦАРИНСКАЯ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПОДДЕРЖАНИЯ ИММУНИТЕТА В ПОЛОСТИ РТА

*Кафедра терапевтической стоматологии,
кафедра пропедевтики и профилактики стоматологических заболеваний
Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел.: 8 (861) 262-55-92, 262-32-22*

Проведено исследование ротовой жидкости у 34 пациентов с патологией полости рта. Имели место сдвиги в иммунной системе, которые носили различный характер. При воспалительном процессе изменялись показатели иммуноглобулинов, антимикробных белков, генетически детерминированных рецепторов.

Ключевые слова: ротовая жидкость, иммунитет, антимикробные белки, воспаление, барьер.

M. M. TSARINSKY, N. M. TSARINSKAYA

CURRENT VIEWS ON MECHANISMS TO MAINTENANCE IMMUNITY IN THE ORAL CAVITY

*Chair of therapeutic stomatology,
chair of propaedeutics stomatology and preventive maintenance of stomatologic diseases
Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str. 4, tel.: 8 (861) 262-55-92, 262-32-22*

The study of oral fluid in 34 patients with the pathology of the oral cavity. There have been changes in the immune system, which were different. When the inflammatory process changed rates of immunoglobulins, antimicrobial proteins, genetically determined receptors.

Key words: oral fluid, immunity, antimicrobial proteins, inflammation, barrier.

Введение

Наиболее важной линией защиты слизистой оболочки является ее иммунитет, поддерживаемый в полости рта с помощью обширного набора клеточных и гуморальных факторов. Иммунный статус ротовой полости определяет не только сохранение целостности ее тканей и сопротивляемости воздействию местной микрофлоры у здоровых людей, то также развитие и течение различных воспалительных заболеваний (гингивита, пародонтита), часто сопровождающихся дискомфортом, болевыми ощущениями, изменением сенсорной афферентации, нарушением жевательной функции; является индикатором состояния общего иммунитета организма.

Цель исследования – обзор современных представлений о механизмах поддержания иммунитета в полости рта, на основе которых врач-стоматолог любого профиля может оценить возможность защитных функций полости рта у своих пациентов.

Материалы и методы исследования

Проведено иммунологическое исследование ротовой жидкости у практически здоровых пациентов и с воспалительными заболеваниями ротовой полости (пародонтиты, гингивиты, кариес и др.) в количестве 34 человек.

Определяли состояние гуморальных факторов иммунной защиты органов полости рта. Все пациенты

были разделены по возрасту (35–54 года), полу на три группы исследования с учетом заболеваний пародонта, воспалительных заболеваний полости рта, наличия бактериального налета. Период наблюдений составил шесть месяцев (табл. 1, 2).

Ротовую жидкость собирали в стерильные пробирки в количестве 5–6 мл натощак или через три-четыре часа после еды.

Из исследуемого материала изготовили мазки, использовали предметные стекла, затем осуществили окрашивание 1%-ным раствором метиленового синего по общепринятой методике, чтобы оценить уровень общих и местных факторов резистентности полости рта между собой и их взаимосвязи с гуморальными факторами резистентности организма.

Результаты и их обсуждение

В проведенном исследовании установлено, что важными защитными факторами ротовой жидкости являются антимикробные белки, по сути, естественные антибиотики (host defense peptides) [6, 7].

Эпителий десны продуцирует антимикробные белки как постоянно, так и при антигенной активации. К ним относят дефенсины (α и β), кателицидин, гистатин.

Альфа-дефенсины секретируются нейтрофилами, имеют слабую активность в отношении микрофлоры

Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст (годы)		Всего больных
	35–44	45–54	
Мужчины	11	3	14
Женщины	14	6	20
Всего	25	9	34

полости рта; бета-дефенсины секретируются клетками эпителия и являются основными антимикробными белками ротовой полости [6, 7, 8]. К семейству бета-дефенсинов относят бета-дефенсины 1, 2 и 3, калпротектин (калгранулин), аденомедуллин. Активность бета-дефенсинов выше по отношению к аэробным микроорганизмам.

Бета-дефенсины 1 и 3 секретируются постоянно, их уровень возрастает при воспалительных процессах (гингивите, пародонтите), при контакте патогенных бактерий с эпителием слизистой оболочки полости рта. Бета-дефенсин 2 является индуцибельным белком и секретируется при воздействии микрофлоры (как симбионтной, так и патогенной), цитокинов – медиаторов воспаления, в том числе моноцитарного интерлейкина 1. Бета-дефенсины 1 и 2 при отсутствии воспаления секретируются в большем количестве в области десневого края, ближе к зоне отложения зубного налета, при воспалении пародонта – эпителием сулькулярного отдела. Бета-дефенсин 3 первично секретируется клетками базального слоя слизистой оболочки, усиливая клеточный барьер; при пародонтите зона его секреции доходит до клеток поверхностных слоев [7].

Кателицидин (LL-37) – антимикробный белок нейтрофилов, секретирующийся клетками эпителия, нейтрофилами, моноцитами, Т-лимфоцитами. Кателицидин не только проявляет мощную бактерицидную активность против грамотрицательных и грамположительных бактерий, безоболочечных вирусов (оспа), но также является хемоаттрактантом для клеток иммунной защиты [7].

Гистатин – антимикробный белок слюны, оказывающий преимущественно противогрибковое действие (включая *Candida albicans*) [7]. Он связывается со специфическим белком мембраны клетки *Candida*, проникает в ее цитоплазму и уничтожает клетку-мишень. Активность антимикробных белков в полости рта непо-

стоянна, высоковариабельна, так как зависит от большого количества различных факторов, в частности, вида патогенов и их устойчивости к защитным белкам, иммунного статуса, состава внутренней среды.

Кроме антимикробных белков в ротовой жидкости содержатся: лизоцим, лактоферрин, миелопероксидаза, ионы лития, протеазы, нуклеазы, иммуноглобулины (А, G, М).

Основным иммуноглобулином слюны является секреторный иммуноглобулин А (sIgA), преимущественно IgA2.

Обнаружено, что у людей с дефицитом IgA чаще развивается кариес и/или заболевания пародонта.

Было установлено, что у пациентов β-дефенсины секретируются постоянно. Их уровень был выше у пациентов с заболеваниями пародонта, при отсутствии воспалительных процессов в большом количестве β-дефенсины обнаружены ближе к зоне отложения зубного налета, при воспалении пародонта секретируются эпителием сулькулярного отдела, при пародонтите у пациентов зона секреции доходит до клеток поверхностных слоев [7].

Основными этапами защиты полости рта от проникновения чужеродных агентов являются барьеры: тканевый и клеточный.

Разрушение физического тканевого барьера распознается с помощью генетически детерминированных рецепторов (Toll подобных – TLR).

Количество клеток с TLR в слизистой десны значительно увеличивается у пациентов при хроническом периодонтите.

Основными клеточными факторами эпителия слизистой оболочки полости рта при развитии хронических воспалительных заболеваний являются Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки.

Обнаружена существенная роль антигенпрезентирующих дендритных клеток (образуются из моноцитов,

Таблица 2

Характеристика гуморальных показателей слизистой оболочки полости рта

Группы исследований	Заболевание	Слюна	Десневая жидкость
I группа, n=9	Хронический пародонтит	>β и α-дефенсинов >клеток с TLR генетически детерминированных рецепторов >дендритных клеток	<иммуноглобулинов IgA > β-лизинов
II группа, n=12	Бактериальный налет	>клеток Лангерганса >плазматических клеток	<иммуноглобулинов IgG, С3 >лейкоцитов
III группа, n=14	Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта	>цитокинов >гистатина >лизоцима	<иммуноглобулинов IgM >Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов

Примечание: > – увеличенное количество; < – уменьшенное количество.

представлены в основном клетками Лангерганса) в регуляции иммунного гомеостаза слизистой оболочки ротовой полости. Дендритные клетки захватывают антиген и мигрируют в лимфоузлы, где происходит презентация антигена и активация Т-хелперов (преимущественно Th1), несмотря на относительно низкое их количество (0,1–2% ИКК в эпителии десны).

Данные свидетельствуют о тесной связи дендритных клеток с развитием различных воспалительных заболеваний (табл. 2).

Из таблицы установлены различия в содержании лизоцима и β -лизинов в слюне, десневой жидкости у мужчин и женщин в зависимости от заболеваний и пола: с увеличением возраста отмечаются повышение β -лизинов и снижение титра лизина слюны, причем наибольшие показатели выявлены у женщин в возрасте 40–49 лет при развившейся стадии пародонтита.

Повышенное и пониженное содержание иммуноглобулинов в слюне, особенно секреторного IgA, корректирует с уровнем лизоцима, что позволяет высказать предположение о том, что у больных пародонтитом изменения некоторых местных факторов неспецифической резистентности связаны с местными иммунными реакциями.

Наибольшее количество клеток Лангерганса выявлено в зонах с неороговевающим эпителием (мягкое небо, губы, вентральная поверхность языка), т. е. в зонах с наиболее уязвимым тканевым барьером, наименьшее – в участках с ороговевающим эпителием твердого неба и десны. Контакт с патогенными бактериями (*Porphyromonas gingivalis*) приводит к созреванию и активации дендритных клеток и последующей активации специфического иммунного ответа, секреции факторов воспаления и хемотаксиса, «привлечению» в зону поражения натуральных киллеров, Т-лимфоцитов, нейтрофилов.

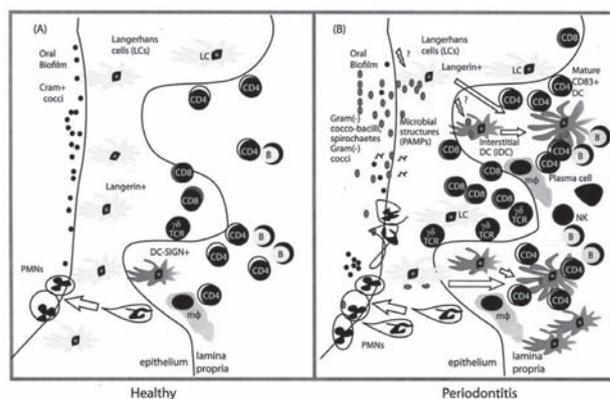
Показано, что в эпителии десны клетки Лангерганса чувствительны к увеличению бактериального налета. Они мигрируют к поверхностному слою десны на ранней стадии развития гингивита, выполняя защитную функцию. Напротив, при переходе гингивита в хроническую стадию (после 21 дня) происходит миграция дендритных клеток из таких зон вглубь, к собственному слою слизистой оболочки, при этом они переходят в зрелую форму и активируют лимфоциты в собственном слое (рисунок).

Часто эта реакция сопровождается нарушением баланса между различными формами иммунитета – клеточного (Т-хелперы и Т-супрессоры) и гуморального; взаимодействием патогенов с определенными видами рецепторов дендритных клеток и последующем угнетении иммунного ответа, что наблюдается при хроническом пародонтите.

При хроническом пародонтите, афтозном стоматите показано увеличение количества зрелых дендритных клеток в 6 раз, распространение их по всей глубине собственного слоя слизистой оболочки полости рта. В определенных условиях дендритные клетки могут превращаться в остеокласты, что усугубляет течение пародонтита [11].

Гуморальную основу неспецифических реакций иммунитета в полости рта составляют:

- цитокины (особенно важны интерферон и хемокины), выделяемые резидентными фагоцитами, натуральными киллерами, тучными клетками;
- антимикробные белки (описанные выше) и антибактериальные ферменты (например, пропердин, лизоцим);
- факторы свертывания плазмы (протеазы), регулирующие различные функции лейкоцитов;



Локализация и активность ИКК в слизистой оболочке десны у здоровых людей и больных пародонтитом. Обозначения: CD8 – Т-киллеры, CD4 – Т-хелперы, В – В-лимфоциты, NK – натуральные киллеры, CD83+DS – зрелые дендритные клетки, PMN – нейтрофилы, мф – макрофаги, Oral Biofilm – бактериальный налет

– система комплемента (исходно неактивные белки плазмы; при последовательной их активации в мембране чужеродной клетки формируется канал, нарушающий целостность клеточной стенки, а также образуются факторы воспаления и стимуляции фагоцитоза).

Эта система может быть активирована посредством трех путей: комплексом «антиген – антитело» (классический путь), углеводными компонентами микробной клетки (лектиновый путь), через связывание компонента С3 с поверхностью микроорганизмов (альтернативный путь).

Гуморальными факторами специфического иммунитета в полости рта, как и во всем организме, являются антитела, продуцируемые плазматическими клетками (дифференцировавшимися из В-лимфоцитов), и цитокины, активирующие образование плазматических клеток.

Местный иммунитет определяется прежде всего состоянием иммунитета организма в целом, функционированием регуляторных систем (нейроэндокринный статус) и нагрузкой в данный период (физической, психоэмоциональной). Недостаточность каких-либо механизмов иммунитета (неспецифических – фагоцитов или комплемента или специфических – лимфоцитов) может привести к иммунодефициту.

Первичные иммунодефицитные заболевания чаще всего генетически детерминированы.

Вторичные иммунодефициты могут быть следствием недостаточности питания (витаминов, микроэлементов, антиоксидантов), воздействия некоторых лекарственных препаратов, в том числе иммуномодуляторов (например, стероидов), некоторых вирусов (ВИЧ, гриппа).

Местные факторы, влияющие на иммунитет в полости рта, – это прежде всего гигиена полости рта (ежедневная чистка зубов, использование профилактических средств, препятствующих формированию зубного налета, – гелей, ополаскивателей).

Нарушаются микроциркуляция и кровоснабжение слизистой оболочки. С осторожностью нужно относиться к антибактериальным компонентам, входящим в состав лечебных и профилактических средств по уходу за полостью рта, поскольку их избыточное действие

может привести к подавлению симбионтной микрофлоры и развитию дисбактериоза, что, в свою очередь, влияет на иммунитет, поскольку микроорганизмы оказывают позитивное иммуномодулирующее действие на иммунную систему полости рта.

При нарушении иммунного статуса полости рта врач-стоматолог, по-видимому, должен учитывать наличие многочисленных механизмов регуляции иммунитета и обращать внимание как на образ жизни пациента (регулярность гигиенических процедур, состав используемых средств по уходу за полостью рта, наличие стрессовых нагрузок и т. п.), так и на возможность изменения защитной функции секреторных желез полости рта, состояние нейроэндокринной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мейл Д., Бростофф Дж., Пот Д. Б., Ройтм А. Иммунология. – М.: «Логосфера», 2007. – 568 с.
2. Акмаев И. Г. Современные представления о взаимодействии регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук. – 1996. – Т. 27. № 1. – С. 3–19.
3. Физиология челюстно-лицевой области: Учебник / Под ред. С. М. Будылиной, В. П. Дегтярева. – М.: Медицина, 2001. – 352 с.
4. Ушаков Р. В., Царёв В. Н. Микрофлора полости рта и ее значение в развитии стоматологических заболеваний // Стоматология для всех. – 1998. – № 3 (4). – С. 22–24.

5. Gockel C. M., Russell M. W. Induction and recall of immune memory by mucosal immunization with a non-toxic recombinant enterotoxin-based chimeric protein // Immunology. – 2005. – № 116. – С. 477–486.

6. Dale B. A., Fredericks L. P. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease // Cur. issues mol. biol. – 2005. – № 7 (2). – С. 119–133.

7. Diamond G., Becklof N., Ryan L. K. Host defense peptides in the oral cavity and the lung: similarities and differences // J. dent. res. – 2008. – № 87 (10). – С. 915–927.

8. Kimball J. R., Nittayananta W., Klausner M. et al. Antimicrobial barrier of an in vitro oral epithelial model // Arch. oral. biol. – 2006 September, № 51 (9). – С. 775–783.

9. Mestecky M. W., Russell C. O. Elson perspectives on mucosal vaccines: Is mucosal tolerance a barrier? // J. immunol. – 2007. – № 179. – С. 5633–5638.

10. Marcotte H., Lavoie M. C. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin a microbiol. and mol. biol. reviews. – 1998. – С. 71–109.

11. Cutler C. W., Teng Y. A. Oral mucosal dendritic cells and periodontitis: many sides of the same coin with new twists // Periodontol. – 2000. – № 45. – С. 35–50.

12. Barton J. R., Riad M. A., Gaze M. N., Maran A. G. D., Anne ferguson mucosal immunodeficiency in smokers, and in patients with epithelial head and neck tumours // Gut. – 1990. – № 31. – С. 378–382.

Поступила 10.05.2012

Е. Н. ЧЕРНЫШЕВА, Т. Н. ПАНОВА

ИНДУКТОР АПОПТОЗА – БЕЛОК P53 И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики

ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 735554. E-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

Изучались активность индуктора апоптоза – белка p53 и инсулинорезистентность у 270 больных с метаболическим синдромом в возрасте от 30 до 60 лет (162 мужчины и 108 женщин). Определяли концентрацию индуктора апоптоза – белка p53, содержание инсулина методом иммуноферментного анализа; индекс инсулинорезистентности (НОМА- IR) вычисляли по формуле = глюкоза (ммоль/л) x инсулин (мкЕд/мл) / 22,5. У пациентов с метаболическим синдромом увеличена концентрация индуктора апоптоза – белка p53 и составляет 1,59 (1,36; 1,91) У/мл. При метаболическом синдроме между концентрациями белка p53 и инсулина, содержанием белка p53 и НОМА-IR выявлены сильные положительные корреляционные связи (r+0,7, p< 0,05; r+0,84, p< 0,05 соответственно).

Ключевые слова: индуктор апоптоза – белок p53, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

E. N. CHERNYSHEVA, T. N. PANOVA

APOPTOSIS INDUCTOR – PROTEIN P53 AND INSULIN RESISTANCE IN METABOLIC SYNDROME

The hospital therapy's department with a course of functional diagnostics the Astrakhan state medical academy, Russia, 414004, Astrakhan, street Bakinskaya, 121, tel. (8512) 735554. E-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

Apoptosis inductor activity – protein 53 and insulin resistance in 270 patients with metabolic syndrome of the age from 30 to 60 (162 men and 108 women) was studied. Apoptosis inductor – protein 53 concentration, insulin content by ELISA method were determined; index of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated according to formula – glucose (mmol/l) x insulin (mkEd/ml) / 22,5. Apoptosis inductor – protein 53 concentration is increased in patients with metabolic syndrome and is equal 1,59 (1,36; 1,91) U/ml. Significant positive contact was revealed in patients with metabolic syndrome between concentration of protein p53 and insulin, protein p53 content and HOMA – IR (r+0,7, p< 0,05; r+0,84, p< 0,05).

Key words: apoptosis inductor – protein p53, insulin resistance, metabolic syndrome.