

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ LITERATURE REVIEWS

УДК 616.314.19 – 002-06:612.017

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ ІМУНОЛОГІЧНОГО АПАРАТУ ПЕРІОДОНТУ В ПЕРЕБІГУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, ЙОГО ХАРАКТЕР ТА КІНЦЕВІ НАСЛІДКИ

О.В. Шешукова, В.І. Шинкевич, І.П. Кайрацев  
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

На теперішній час загальноновизнаним є факт інфекційної етіології захворювань періодонту. Проведений огляд сучасної літератури по питанню взаємодії інфекційних агентів і захисних реакцій організму, адаптивній та вродженим ланкам імунної системи у формуванні запалення в періодонті. Розглянуті дослідження з цього приводу, що підтверджують перебудову неспецифічної та специфічної реактивності організму при деяких формах запалення періодонту, і, відповідно, розвиток різних тканинних реакцій в періодонті. Звернута увага на роль мікробних пародонтопатогенів у розвитку запалення періодонту у дітей, відмічена недостатня кількість інформації про запальні процеси в періодонті тимчасових зубів.

**Ключові слова:** захворювання періодонта, імунна система, мікробні пародонтопатогени, тимчасові зуби

*Робота є фрагментом теми «Імунні взаємодії в слизовій оболонці порожнини рота і їх роль в патогенезі стоматологічних захворювань», № ДР 01000U000389.*

На теперішній час загальноновизнаним є факт інфекційної етіології захворювань періодонту. Слід відмітити, що у формуванні запалення в періодонті, його перебігу та прогнозу велика роль належить взаємодії інфекційних агентів і захисних реакцій організму, адаптивній та вродженим ланкам імунної системи. Дослідження з цього приводу підтверджують перебудову неспецифічної та специфічної реактивності організму при деяких формах запалення періодонтиту, і, відповідно, розвиток різних тканинних реакцій в періодонті [42].

Не втратила своєї актуальності вивчення ролі одонтогенної інфекції та її впливу на організм. Сучасні літературні відомості показали значний ріст числа гострих запальних одонтогенних процесів у щелепно-лицевій області. У дослідженнях звертають увагу на неліковані і незадовільно ліковані зуби з вогнищами періодонтиту, які у 98-99% випадків є причиною гнійних запальних захворювань. Несвоєчасне лікування тимчасових зубів призводить до запалення пульпи і періодонту, аж до розвитку хронічного гранулюючого оститу – поширеного розлитого запального процесу із залученням у патологічний осередок зачатку постійного зуба [33].

Хронічний гранулюючий остит може викликати появу серйозних ускладнень, як загального, так і місцевого характеру.– зниження рівня реактивності організму, активацію хронічних захворювань, алергізацію, гострий і хронічний сепсис. До числа місцевих ускладнень входять секвестрація зачатку постійного зуба чи його зміщення, дисплазія тканин постійного зуба, формування фолікулярних та радикулярних кіст, затримка прорізування зубів, розповсюдження та прогресування процесу – остит, остеомієліт, флегмона [5,19]. За даними Heinrich-Weltzien, R. (1998) у дітей, які мали каріозні тимчасові зуби, інтенсивність карієсу постійних зубів у 4 рази вище, ніж у тих, тимчасові зуби яких не були уражені карієсом. Хронічне бактеріальне інфікування кореневого каналу призводить до розвитку періапикального запального процесу, що обумовлений місцевими захисними реакціями. Бактеріальні антигени активізують імунологічні реакції, що активно беруть участь у процесі патогенезу пошкодження. Доведено, що в хронічній стадії періапикального запалення між клітинами, подібними до дендритних (Dc-подібними) і Т-лімфоцитами відбувається взаємодія завдяки антигену, який виконує роль індикатора. Антигенпредставницька здатність Dc-подібних клітин може мати основне значення при усуненні продуктів запалення при хронічному процесі [3].

Рівень середньомолекулярних олігопептидів, як токсичних продуктів катаболізму ендо- і екзогенних білків (пов'язаних із навколоротовими вогнищами інфекції), вивчали Авдоніна Л.І. та ін. (2003). Автори виявили при періодонтитах збільшення рівню середньомолекулярних олігопептидів у 2,2 рази у порівнянні з нормою [1]. В роботах зарубіжних авторів продемонстровано тісний корелятивний зв'язок хронічного періодонтиту з негативним впливом на стан організму при діабеті I, II типів, сприяння виникненню респіраторних, особливо госпітальних захворювань, кардіоваскулярних, атеросклеротичних захворювань, та їх несприятливий перебіг [17, 41].

Існують три теорії системного впливу оральної інфекції. Інфекційна теорія ґрунтується на фактах, що бактеріальні інфекція *Chlamydiae pneumoniae* і зубна інфекція є факторами ризику виникнення різних атеросклеротичних захворювань. Повідомлялося, що у пацієнтів з періодонтитом протеїн *Streptococcus sanguis*, асоційований з агрегацією тромбоцитів, і бактеріємія, асоційована з *Porphyromonas gingivalis*, може робити внесок в певні гострі тромбоемболічні процеси [28]. Більше того, *P.gingivalis* здатна розмножуватися і активувати ендотеліальні клітини, забезпечуючи механізм зв'язку між періодонтитом і кардіоваскулярною патологією, такою як атеросклероз.

Друга теорія - дистантного ушкодження, яке може бути результатом ефекту циркулюючих оральних мікробних токсинів або продуктів, пов'язаних з бактеріємією. У повній мірі молекулярні механізми недостатньо досліджені, однак відомо, що бактеріальний ЛПС запускає гіперактивну відповідь лейкоцитів, яка пов'язана із кардіоваскулярною патологією.

І, нарешті, теорія дистантного запалення, яка обґрунтована тим, що періодонтальна інфекція здатна індукувати зміни в імунних функціях, внаслідок чого відбувається дисрегуляція метаболізму ліпідів у сироватці крові через прозапальні цитокіни. Так, цитокіни, що локально продукуються Dс-подібними (наприклад ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ ) здатні запускати системні ефекти, що призводять до системних порушень - атеросклерозу. Ця гіпотеза нещодавно підтверджена знахідкою, що загальні рівні холестеролу, ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів вірогідно підвищені у осіб з періодонтитом, порівняно з контролем: на 8%, ( $p < 0,03$ ), 13% ( $p < 0,003$ ) і 39% ( $p < 0,001$ ), відповідно [26].

В зв'язку із складним видовим складом оральної мікрофлори, часом буває досить важко визначити специфічний збудник того або іншого патологічного процесу в порожнині рота людини. За даними ряда авторів, видовий склад мікрофлори при хронічному періодонтиті — різноманітний. До числа найважливіших періодонтопатогенних збудників, пов'язаних із розвитком хронічного періодонтиту, відносять представників групи *Bacteroides* (*B.melanninogenicus*) та інших грамнегативних облигатних анаеробів: *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptosreptococcus anaerobius*, *Eubacterium galactolyticum*, *Eubacterium lentium*, *Wolinella recta*, *Campylobacter sputorum* [8]. Пігментоутворюючі бактеріоїди, грамнегативні суто анаеробні палички, а саме, *P.gingivalis*, що не виявляються у здорових людей, більшістю авторів визнаються як безумовний інфекційний агент, що викликає запалення тканин пародонту. Існують дані про симбіоз бактерій в кореневих каналах: *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Wolinella recta*, *Porphyromonas endodontalis* та *Seimonas sputigena*. При цьому важливо, що при асоціації мікрофлори ушкоджуюча дія на периапікальні тканини посилюється [22].

Співагрегація мікроорганізмів вперше описана Gibbons R.J. і Nygaard M. (1970) і представляє собою розпізнавання й адгезію генетично певних бактерій. Levesque C. et al. (2003) показали, що *S.salivarius* може співагрегувати з *Fusobacterium*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, але фімбрії *S.salivarius* мають специфічну роль у співагрегації саме з *P.intermedia*. Адгезія *S.salivarius* із пародонтопатогенами важлива при підтримці мікробної рівноваги в порожнині рота - такі взаємодії можуть бути транзиторним резервуаром для патогенів, даючи можливість їм реінфікувати після лікування [25].

Деякі автори відмічають, що не слід переоцінювати роль мікроорганізмів у розвитку і перебігу верхівкового періодонтиту, и наводять результати, що свідчать про відсутність в самому вогнищі запалення в навколоротових тканинах, мікроорганізми відсутні. Однак, інфекційна етіологія та імунна відповідь на неї при розвитку запального процесу в періодонті очевидна. Така неузгодженість може бути пояснена швидким розвитком та удосконаленням техніки і методів анаеробного виділення і культивування; даними про можливі зміни протягом

останнього десятиріччя видового складу мікрофлори при періодонтиті; і нарешті, певними відмінами чутливості до інфекції між досліджуваними популяціями людей [8].

Так, за останні десятиріччя визначено, що верхівковий періодонтит частіше асоційований з анаеробною резидентною мікрофлорою, виявлені також деякі види факультативних і облигатно- анаеробних мікроорганізмів *Str.sanguis*, *Str.milleri*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Actinomyces spp.* [37]. До традиційних методів мікробіологічної діагностики інфекційних захворювань після 80х рр. додалися нові, що основані на використанні молекулярно-генетичних технологій - методі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Метод ПЛР додав до асоціації вищезазначених збудників ще і *P.gingivalis*, *P. Endodontalis*, *P. intermedia*, *Tr.denticola*. Вперше ці дослідження виконані зарубіжними та вітчизняними авторами для постійних зубів [37]. Щодо тимчасових зубів, подібних даних не вдалось знайти.

Jacinto R.C. та ін. (2003) провели дослідження зв'язку клінічних проявів периапікальних періодонтитів зі специфічними патогенними мікроорганізмами, виділеними з кореневих каналів та показали вірогідну асоціацію, головним чином, між грам-негативними облигатними анаеробними бактеріями і такими симптомами як біль, попередня епізодична біль, біль при пальпації, чутливість перкусії та виникнення абсцесів при периапікальному періодонтиті. Роль грам-позитивної інфекції при цьому полягає у підвищенні патогенності грам-негативної. Серед всіх бактерій, виділених у ході роботи, облигатні анаероби домінували, досягаючи 74%, а кількість факультативних анаеробів була трохи підвищеною в асимптоматичних зубах.

Sakamoto M. та ін. (2001), використовуючи сучасні методики виявили, що основними збудниками пародонтиту в людей вважаються *Bacteroides forsythus* (seu *Tannerella forsythensis*), *P.gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga*, *Tr. denticola*, *P. intermedia* [8, 35].

Отже, необхідно зробити важливий висновок, що збудниками хронічних періодонтитів та пародонтитів є практично одні і ті ж самі бактерії. Далі наводимо низку даних, які підтверджують цей висновок.

Важливо, що визначення ключових патогенів в пародонтальних кишнях (гінгівальних борознах) і ендодонтично в постійних зубах показало однакові результати. S.Rupf et.al. (2005) визначили, що і при хронічному апікальному періодонтиті і при хронічному пародонтиті був установлений однаковий профіль пародонтальних патогенів. Таким чином, пародонтальні патогени часто сприяють ендодонтичній інфекції, і пародонтально-ендодонтичні взаємозв'язки необхідно враховувати як важливий шлях, який робить внесок у рефрактерний перебіг ендодонтичних або пародонтальних інфекцій [34].

Методом ПЛР у 15 дітей віком від 12 до 36 місяців, що мали середнє значення індекса кпз  $5,9 \pm 1,4$ , кпп -  $12,9 \pm 3,1$  виявили бактеріоносійство представників пародонтопатогенних видів анаеробних бактерій. Найбільш значною була частота виділення представників основного пародонтопатогена – *P. gingivalis* (40%), а також вірулентного анаеробного виду *P.intermedia* (60%). Інші пародонтопато-генні та вірулентні види - *Fusobacterium spp.* і *Klebsiella spp.* виділяли у 20 та 13, 3 % відповідно [9].

Раніше спроби провести кореляції між клінікою, гістопатологією і наявністю інфекції в кореневих каналах при хронічному пульпіті не мали успіху. Ці невдачі пояснюються звичайним врахуванням інфекції, що викликала карієс і апікальний періодонтит, або результатом неповного визначення мікробного профілю. На теперішній час Martin F.E. та співавт. (2002), використовуючи сучасні методи культивування і ідентифікації мікроорганізмів, установили такі корелятивні відношення при хронічному пульпіті: вірогідну позитивну кореляцію між наявністю *M.micros*, *P.endodontalis* і запальною дегенерацією тканин пульпи. Зазначені анаероби залучені до інфекції, що спричиняє пульпіт внаслідок карієсу. Також, отримані авторами дані є підтвердженням, що присутність високих кількостей цих бактерій в каріозних порожнинах є відображенням незворотньої патології пульпи [27]. При найбільш важкому прояві запалення пульпи ПЛР-аналіз показав асоціацію *Fusobacterium* з одним або більшим числом мікроорганізмів: *P.endodontalis*, *Prevotella spp.*, *M.micros*. Подібні асоціації визначені в інфікованих кореневих каналах, показано також, що види *Bacteroides* (*Prevotella*, *Porphyromonas*), *Fusobacterium* та *Peptostreptococcus* тісно пов'язані із периапікальною тканинною деструкцією.

У недавніх дослідженнях синергізму анаеробної інфекції на моделі у тварин показали патогенний потенціал *Prevotella* й *Porphyromonas*, особливо в асоціації з *F. nucleatum* [12] та з *M.micros*. Значення *Prevotella* та *Porphyromonas* в каріозному дентині недостатньо зрозуміле,

хоча повідомлялося про кореляцію між видами *Prevotella* в цій тканині і відповідними змінами в пульпі. Більше того, присутність цієї групи анаеробів, як виявилось, була пов'язана з гострим та хронічним раневим інфекційним процесом у тих самих осіб. Таким чином, було зроблено висновок про визначну роль цієї групи мікроорганізмів в анаеробній інфекції різної локалізації.

Царьов В.Н. та ін. (2004) проводили діагностику інфекційних збудників хронічного періодонтиту за допомогою ПЛР [7]. Авторами підтверджена висока інформативність і точність ідентифікації мікроорганізмів за допомогою ПЛР-аналізу, і встановлено у 58,6% пацієнтів наявність у корневих каналах зубів (при хронічному апікальному періодонтиті) *A.actynomycetemcomitans* і *B. forsythus*, у 74,1% - *P. gingivalis*, 81,03% - *P. intermedia*, у 51,7% - *T.denticola*. Перевага 4-6 мікроорганізмів, що виявляються в некротичних корневих каналах, підтверджує полімікробну первинну інфекцію як особливість корневих каналів [7].

Отже, наявність певного комплексу патогенних мікроорганізмів у корневих каналах є провідним чинником симптомів хронічного апікального періодонтиту. Так, темнопігментовані анаеробні види (*Porphyromonas* spp. і деякі *Prevotella*) є строгими етіологічними мікроорганізмами періодонтиту [43], які часто асоційовані з іншими, особливо з грампозитивними мікроорганізмами, оскільки мають потребу в особливому живильному мікросередовищі, що здатні забезпечувати такі види як *P.micros*, *Eubacterium* spp, *Campylobacter rectum*.

Foud A.F. та ін. (2002) обрали для ендодонтичного мікробіологічного дослідження методом ПЦР 10 мікроорганізмів, керуючись наступними критеріями: домінування в корневих каналах з некротичною пульпою темно-пігментованих бактерій (*F.nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Streptococcus* spp.), мікроорганізми, які найчастіше виявляються в каналах при симптоматичній ендодонтичній інфекції (*P.intermedia*, *P.nigrescens*, *P.gingivalis*, *P.endodontalis*), мікроорганізми, які виявляються при неуспішному ендодонтичному лікуванні (*Enterococcus* spp.) [39], та мікроорганізми, які преважують у пацієнтів з тяжким періодонтитом та нещодавно були ідентифіковані у корневих каналах (*T.denticola*, *B.forsythus*). Результати дослідження показали вірогідну кореляцію наявності симптомів пульпіту при нерозкритій пульповій камері з *Streptococcus* spp.

Основна маса наукових розробок закордонних авторів стосується періодонтальних патогенів як етіології хронічних пародонтитів. В той же час, накопичені на сьогодні наукові дані щодо факторів вірулентності і патогенезу періодонтальних (пародонтальних) патогенів, визначених при хронічному пародонтиті, необхідно враховувати стосовно періодонтитів.

Відомо, що асоціація *A.actynomycetemcomitans*, *Bacteroides* і *Capnocytophaga* - одна з найважливіших при захворюванні пародонту. *A.actynomycetemcomitans* здатний заселяти буккальний епітелій і зустрічається у власній сполучнотканинній пластинці ясен, *A.actynomycetemcomitans* і *Capnocytophaga* також виявлені і у підслизовій тканині. *Bacteroides* spp. пригнічують ріст культур кератиноцитів та інших клітин. У ряді досліджень *A.actynomycetemcomitans* описано кілька факторів вірулентності, що послабляють імунні реакції організму, і фактори, які порушують імунну регуляцію. Імносупресуючий фактор *A.actynomycetemcomitans* (ISF; 60 kDa) пригнічує індуковану проліферацію Т-клітин і продукцію імуноглобулінів. Супресуючий фактор 1 (SF1; 14 kDa) знижує регуляцію Т-клітинної проліферації і продукції цитокінів [24]. ЛПС також пригнічує проліферацію Т-клітин у відповідь на антигени і мітогени, індукуючи вивільнення простагландину  $E_2$  з активованих макрофагів. Усі ці фактори роблять внесок у супресію лімфоцитів. Але відомо, що *A.actynomycetemcomitans* володіє і лімфоцит-активуючим фактором за типом суперантигену. Таким чином, препарати *A.actynomycetemcomitans* одночасно володіють і супресуючими й активаційними властивостями: у відносно малих дозах гомогенати *A.actynomycetemcomitans* індукували проліферацію лімфоцитів, у великих - викликали супресію лімфоцитів.

*P. gingivalis* строго асоційований із хронічним пародонтитом і найбільш важливі фактори вірулентності цього мікроорганізму володіють адгезивною і протеолітичною активністю, дозволяючи агрегувати із клітинним і позаклітинним матриксом, а також з іншими бактеріями. За даними Potempa J. Et al. (1995), *P. gingivalis* експресує близько 40 різних протеолітичних факторів. Трипсиноподібний фактор, як було показано, руйнує захисні протеїни типу Ig, цистеїнові протеази гідролізують структурні протеїни періодонту, руйнують рецептори і володіють прямою цитотоксичністю на ясенні фіброласти та на епітеліоцити. Повідомлялося про досвід ферментативної інактивації цих факторів як підходу для розробки альтернативної стратегії системної антибіотикотерапії при захворюваннях пародонту [13].

Jotwani R., Culter C.W. (2004) показали, що вірулентна форма *P.gingivalis*, яка має фимбрії, більш ефективно захоплюється дендритними клітинами моноцитарного походження (*in vitro*) по типу, залежному від активації клітинного метаболізму і реаранжування цитоскелету, що веде до визрівання ДК, і секреції ними запальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-12. Індуковані в такий спосіб ДК, стимулювали Тх1 тип відповіді з переважним синтезом ІНФ- $\gamma$  [23].

*P. intermedia* - грам-негативний, темно-пігментований, облігатно анаеробний рід, який бере участь в етіології багатьох форм захворювань пародонту, включаючи хронічні періодонтити, гострі язвенно-некротичні гінгівіти, ранні пародонтити [48]. Інші дослідження також показали, що *P.intermedia* асоційована з деструкцією пародонту при І типі діабету й часто залучена до виникнення абсцесів при пародонтитах [18]. Таким чином, роль *P.intermedia* у розвитку захворювань пародонту беззаперечно доведена.

Важливим механізмом патогенетичного впливу на імунну відповідь з боку *P.intermedia* вважається її здатність стимулювати  $CO_4^+$ -Т-клітинну проліферацію, що відбувається за  $V\beta$ -специфічним Т-клітинним типом. Т-клітини, які експресують у складі свого ТКР варіабельний регіон на  $\beta$ -ланцюзі можуть бути результатом впливу суперантигену, як це показано для інших мікроорганізмів [18]. Так, *P.gingivalis* здатна викликати експансію популяції  $V\beta$ -специфічних  $CD_4^+$ -клітин. Отже, активація дібраних субпопуляцій  $V\beta$ -специфічних  $CD_4^+$ -клітин має значення в патогенезі захворювань пародонту. Так, наприклад, активація та експансія великої кількості Т-клітин може призводити до продукції великих кількостей регуляторних і ефекторних цитокінів, які здатні викликати збої у нормальному функціонуванні макроорганізму. Масивна акумуляція  $CD_4^+$ -клітин може мати наслідком клональну делецію Т-клітин, експресуючих певні  $V\beta$ , що, в результаті, призведе до зменшення антиген-специфічної відповіді, яка може захищати від інфекції [49].

За своїм внеском в продукцію протеолітичних ензимів як факторів вірулентності, мікроорганізми не рівнозначні. Так *P.intermedia* і *T.denticola* мають протеолітичні системи, що складаються з декількох, розташованих поверхнево, або секретуємих ензимів, що служать для забезпечення харчування мікроорганізмів малими пептидами й амінокислотами. Більш докладно вивчені ензими *P.gingivalis*, і на теперішній день ми маємо інформацію про біохімічну характеристику виділених очищених протеїназ, структурі їхніх генів, що кодують, про регуляцію експресії й ефектів цих ензимів на системи макроорганізму людини. Серед інших, цистеїнові протеїнази *P.gingivalis*. вважаються головним фактором вірулентності цього мікроорганізму і ключовим у подоланні захисних систем макроорганізму, особливо комплементу і нейтрофілів. Крім того, шляхом неконтрольованої активації каллікреїн/кінінового і коагуляційного каскадів, ці ензими роблять внесок у локальну дегенерацію брадикініну і тромбіну, двох синергічних прозапальних реагентів, що призводить до строгої, хоч і непрямой, стимуляції кісткової резорбції [31].

Здатність факторів вірулентності пародонтопатогенів взаємодіяти із системою цитокінів може порушувати регуляцію локального запалення. Так, Yun P.L. et al. (2001) показали, що цистеїнові протеїнази (*gingipains*) *P.gingivalis* розщеплювали ІЛ-12 з  $COOH$ -кінцевого регіону р40 і р35 ланцюгів-субодиниць, і це призводило до інактивації ІЛ-12. У свою чергу, інактивація ІЛ-12 може порушувати локальний цитокіновий баланс або сприяти активності Т-хелперів другого типу (Тх2-клітин) у прогресуванні пародонтиту [47].

І, нарешті, цистеїнові протеїнази *P.gingivalis* мають сильні ефекти на механізми, що контролюють активність матриксних металопротеїназ макроорганізму на рівні генної експресії й активації зимогену. В цілому, у вогнищі ушкодження пародонту дія цистеїнових протеїназ *P.gingivalis*, підтримувана іншими протеїназами бактерій зубної бляшки, дисрегулює більшість процесів, що контролюють запалення, і призводить до деструкції періодонтальної сполучної тканини.

Фактори вірулентності є мішенню для розробки і застосування активної імунізації проти *P.gingivalis*. Нещодавно були сконструйовані ДНК-вакцини для використання з метою отримання специфічних антитіл, ефективних проти інфекції *P.gingivalis* [46]. Пасивна імунізація легко досягається в порожнині рота і, як показано, пригнічує реколонізацію цього мікроорганізму, однак потребує великої концентрації безпечних при застосуванні антитіл. Один із потенційних факторів вірулентності *P.gingivalis* - гемаглютинин, локалізований на клітинній поверхні і у клітинних везикулах [29], як вважають, опосередковує прикріплення та проникнення до клітин організму, а також може аглютинувати і лізувати еритроцити, захоплюючи гем.

Дослідження, проведені методом ПЛР, установили, що до складу комплексу мікроорганізмів при хронічних захворюваннях пародонту входить *B. forsythus*, хоча він і не вважається ключовим патогеном [36]. Була показана цитолітична активність цього мікроорганізму проти лімфоцитів периферичної крові посередництвом індукції апоптозу [11], який підтверджений у дослідженні на проточному цитометрії і морфологічно.

Як мінімум трьома апоптоз-індукуючими факторами володіє серотип *B. actinomycetemcomitans*: лейкотоксином, CDT (cytolethal distending toxin) і токсином, що індукуює одночасно зупинку клітинного циклу й апоптоз. Також, *B. actinomycetemcomitans* активно долає захисні сили макроорганізму внаслідок продукції лейкотоксину (пригнічує хемотаксис лейкоцитів), каталази, речовин, що пригнічують проліферацію лімфоцитів і ендотоксину, що здатний знищувати макрофаги. У цілому, дані отримані цими авторами, свідчать про те, що *B. actinomycetemcomitans* і *T. forsythensis* можуть реалізувати різні апоптотичні ефекти у відношенні лейкоцитів [11]. Інші автори уточнюють в яких саме клітинах *B. actinomycetemcomitans* індукуює апоптоз: це В-клітини періодонтальної тканини. В макрофагах, які інфіковані цим мікроорганізмом, апоптоз прискорюється. Карбоксильні кислоти з короткими ланцюгами *P. gingivalis*, *P. Loescheii*, *F. nucleatum* індукують апоптоз Т-лімфоцитів і ясенних епітеліоцитів [15]. Отже, механізм апоптозу не виключений при хронічних запаленнях пародонту.

Апоптоз нейтрофілів і наступне їх захоплення макрофагами - один з головних механізмів видалення клітин, рекрутованих у запальні вогнища, що прискорює процеси завершення запалення; він також відіграє важливу роль в ревазуляризації вражених тканин. Бактеріальні продукти, виділені з деяких штамів *P. gingivalis*, уповільнюють апоптоз нейтрофілів, навіть дозозалежно [30].

Взагалі патогенетична роль нейтрофілів при захворюваннях пародонту добре відома і полягає у вивільненні в інтерсцитій пародонту вмісту гранул: мієлопероксидази, перекису водню, гідроксильного радикалу, супероксидного аніону, набору ферментів та ряду інших сполук у дисбалансі з інгібіторами, зокрема з  $\alpha$ 1-протеїназним інгібітором, в результаті чого, запальний процес виходить за межі верхівкового пародонту. Напольников Л.В. та ін. (2005) при дослідженні гострих апікальних періодонтитів установили зниження активності маркерних ферментів азурофільної зернистості нейтрофілів (мієлопероксидази і нафтол-AS-B-хлорацетат естерази) у локальній і периферичній крові. При чому зниження цих показників до певних значень, могло відображати розвиток періоститу як ускладнення [4]. *T. forsythensis* окрім апоптоз-індукуючих факторів, здатна продукувати ряд глікозидаз (як мінімум вісім); існує досвід їх виявлення з метою попереднього тестування на ці мікроорганізми в під'ясенній зубній бляшці. Відомо, що багато несахаролітичних анаеробів порожнини рота теж експресують глікозидази, однак роль цих ферментів для пародонтальної мікрофлори недостатньо з'ясована [20].

Важливі результати отримані при дослідженні розповсюдженості в хворих гінгівітом і пародонтитом трепонем. *T. palladium* (умовно патогенні спірохети ротової порожнини) були виявлені в 60% хворих. *T. denticola* (переважно серотип V) і *T. socranskii* (винятково підвид *T. socranskii buccale*) зустрічалися в 25% пацієнтів з ранніми стадіями пародонтиту. У мікробних асоціаціях *P. gingivalis* створює сприятливі умови для колонізації і проліферації *T. denticola* [20].

Важливими мікробними факторами, що вносять свій внесок у патогенез захворювань пародонту є білки теплового шоку. Важливе сімейство білків теплового шоку (hsp – heat shock proteins) продукують мікроорганізми, що живуть у порожнині рота. У даний час ідентифіковано багато hsp, що мають як джерело походження пародонто-(періодонто-) патогенні мікроорганізми. Результати досліджень hsp розкривають внесок мікробних hsp у патогенез інфекційних процесів у порожнині рота.

Білки теплового шоку інтенсивно вивчаються імунологами близько 20 останніх років. Здавна вони залучали інтерес як антигени, особливо, коли з'ясувалося, що вони викликають рівною мірою клітинну і гуморальну відповідь на внутрішньоклітинні патогени типу мікобактерії. Розпізнавання hsp Т-клітинами на моделі аутоімунних захворювань (артрит, діабет) дало підстави припустити, що імунна відповідь, спрямована на hsp мікробного походження, може давати перехресні реакції з власними hsp [16]. З іншого боку, за даними S.M. Anderton та ін. (1995) hsp - специфічні Т-клітини виявляють протизапальні властивості частіше, ніж індукують аутоімунні захворювання [10]. Hsp - пептидні комплекси поставляли антигенні пептиди для ГКГС класу I опосередкованої презентації антигенів, презентація відбувалася рецептор-

опосередкованим шляхом і, таким чином, були охарактеризовані рецептори для hsp, такі як CD91, здатні зв'язувати декілька різних hsp, включаючи членів двох сімейств hsp -90 і hsp -70. Для hsp 70 була продемонстрована властивість підсилювати імуногенність, особливо для індукції CD8<sup>+</sup> клітин. Ще одна роль hsp полягає у властивості стимулювати клітини вродженого імунітету, зокрема, АПК, а також взаємодіяти з іншими мієлоїдними і ендотеліальними клітинами, стимулюючи продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 або ФНП-α [44].

Ясенні фібробласти продукують прозапальні цитокіни у відповідь на ЛПС періодонтопатогенних бактерій. Як показали Tabeta K. та співавт. (2000), в механізмі цієї відповіді беруть участь TLR4 і TLR2, експресія яких підвищується на фібробластах у відповідь на ЛПС *P.gingivalis*. При цьому антитіла до TLR4 пригнічували ІЛ-6- відповідь фібробластів на ЛПС [40].

В наш час набувають усе більшого значення імуністохімічні методи дослідження в науковій і у клінічній практиці. Так, Жеро Н.І. та ін. (2003) досліджували призубні кісти та кістогранульоми з метою установити маркери, які б дозволили прогнозувати кістозну трансформацію при хронічному періодонтиті [2]. У дослідженні автори визначали цитокератин18, як маркер епітеліальних елементів, рецептор епідермального фактору росту *Her2new* і білок-проонкоген *p53*, які, як відомо, характеризують проліферативний потенціал новоутворення, ядерний антиген проліферуючих клітин PCNA, за яким визначають проліферативну активність клітин, а також кальцій-зв'язуючий білок S100, що є маркером клітин нейронального походження і клітин макрофагально-моноклеарної системи. Результати показали, серед зазначених маркерів, визначення цитокератину18, притаманному епітеліоцитам, дозволяє виявляти на ранніх стадіях і достовірно прогнозувати кістозну трансформацію периапікальних утворень [2].

У нещодавніх дослідженнях Канеко Т. та співавт. (2003) застосували моноклональні антитіла ED1 (CD68), OX6 (антитіла до молекул ГКГС класу II) для визначення дендритних клітин та макробактеріофагів у різні стадії периапікальних запальних пошкоджень у щурів і продемонстрували, що ці клітини дійсно залучені у патогенез періодонтитів на тваринній моделі [3].

Слід відмітити літературні відомості, що у ряді випадків *A.actynomycetemcomitans*, *F.nucleatum*, *P.gingivalis*, *P.intermedia* і *Peptostreptococcus micros* також зустрічаються в ясенних кишнях у практично здорових осіб, без ознак резорбції кісткової тканини [45]. Ці дані підкреслюють важливість особливостей взаємодій патогенних мікроорганізмів із захисними механізмами макроорганізму і роль останніх у виникненні захворювання.

Таким чином, у зарубіжних публікаціях не існує терміну пародонтит, ці захворювання науковці одноставно і аргументовано відносять до періодонтитів, а збудниками запальних захворювань є одні і ті ж самі мікроорганізми. Російські медичні вищі навчальні заклади останнім часом використовують міжнародну класифікацію захворювань періодонту (ICD - DA 1994 W HO) з метою уникнення непорозумінь з термінологією [6].

#### Висновок

Отже, необхідно зробити висновок, що збудниками хронічних періодонтитів та пародонтитів є практично одні і ті ж самі бактерії, а саме анаеробні пародонтопатогени.

Перспективи подальших досліджень. На жаль, в доступній нам літературі ми не знайшли даних щодо ролі пародонтопатогенів у патогенезі періодонтиту тимчасових зубів. Взаємодія інфекційних агентів і захисних реакцій організму у формуванні запалення в періодонті тимчасових зубів не досліджена. Розглянуті дослідження з цього приводу, що підтверджують перебудову неспецифічної та специфічної реактивності організму при деяких формах запалення періодонту, і, відповідно, розвиток різних тканинних реакцій в періодонті, спонукають до вивчення процесів, що відбуваються в періодонті тимчасового зуба при його запаленні.

#### Література

1. Авдоніна Л.І. Періодонтит як одне з джерел ендогенної інтоксикації організму / Л.І. Авдоніна, В.В. Казакова, Н.С. Лукоянова, Ю.В. Пальона // Медичні перспективи.-2003.-Т.VIII.-№3.-С.29-31.
2. Жеро Н.І. Імуністохімічні методи в дослідженні деструктивних форм періодонтиту / Жеро Н.І., Лизогубов В.В., Усенко В.С. // Медичні перспективи.-2003.-Т.VII, №3.-С.79-85.

3. Канеко Т. Дендритные клетки в периапикальных тканях воспалительных повреждений. Иммуноэлектронный микроскопический анализ / Т. Канеко, Х. Суда, М. Тагаки и др. // Российский стоматологический журнал.-2003.-№2.-С.7-9.
4. Напольников Л.В. Компьютерная морфометрия маркеров азурофильной зернистости нейтрофилов крови у пациентов с острым апикальным периодонтитом / Л.В.Напольников, А.А.Славинский, Т.В.Аксенова и др.//Современная стоматология -2005. -№2.-С. 65-61.
5. Парпалей Е.А. Современные подходы к эндодонтическому лечению временных зубов/ Парпалей Е.А. //Дентальные технологии.- 2003.- №2 (11).-С.10-13
6. Терехова Т.Н. Периодонтит у детей. Часть 1: Клиника / Терехова Т.Н., Кармалькова Е.А., Козловская Л.В. // Современная стоматология.-2005.-№2.-С.20.
7. Царев В.Н. Диагностика хронического периодонтита с помощью полимеразной цепной реакции и перспективы эндодонтического применения макролидов и цефалоспоринов / В.Н. Царев, А.В. Митронин, Ю.М. Максимовский и др. // Стоматология для всех.-2004.-№ 1.-С.8-11.
8. Царев В.Н. Этиопатогенетические факторы развития воспалительных заболеваний периодонта / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков, Е.Я. Ясникова и др. // Стоматолог.-2005.-№6.-С.16-23.
9. Царев В.Н. Клинико-микробиологическое обоснование применения ксилитсодержащего реминерализующего геля для лечения кариеса зубов у детей раннего возраста /В.Н.Царёв, Е.В.Кириллова, Л.П.Кисельникова, Е.Н. Николаева //Клиническая стоматология.- 2009.-№3.- С.4-8
10. Activation of T cells recognizing self 60-kDa heat shock protein can protect against experimental arthritis / S.M. Anderton, R. van der Zee, B. Prakken et al. // J.Clin.Exp.Med.-1995.-Vol.181-P.943-952.
11. Arakawa S. Novel apoptosis-inducing activity in *Bacteroides forsythus*: a comparative study with three serotypes of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* / S. Arakawa, T. Nakajima, H. Ishikura et al. // Infection and Immunity.-2000.-Vol.68, N8.-P.4611-4615.
12. Baumgartner J. Experimentally induced infection by oral anaerobic microorganisms in a mouse model/ Baumgartner J., Falkler W., Beckerman T. // Oral Microbiol. Immunol.-1992.-Vol.7.-P.253-256.
13. Budu C. E. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* are modified by polyphenol oxidase and asparaginase / C. E. Budu, J. Luengpailin, G. Reyes et al. // Oral Microbiol. Immunol.-2003.-Vol.18.-P.313-317.
14. Chen Z. Protease-active extracellular protein preparation from endodontopathogenic bacteria in human epithelial cells / Chen Z. // J.Periodontol.-2000.-Vol.70, N1.-P.411-435.
15. Chen Z. Protease-active extracellular protein preparation from *Porphyromonas gingivalis* W83 induce N-Cadherin proteolysis, loss of cell adhesion, and apoptosis in human epithelial cells /Chen Z., Casiano C.A., Fletcher H.M. // J.Periodontol.-2001.-Vol.72, N5.-P.641-650.
16. Elias D. Induction of diabetes in standard mice by immunization with the p277 peptide of a 60-kDa heat shock protein / D. Elias, H. Marcus, T. Reshef et al. // Eur.J.Immunol.-1995.-Vol.25.-P.2851-2857.
17. Grossi S.G., Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship / Grossi S.G., Genco R.J. //Ann.Periodontol.-1998.-Vol.3, N 1.-P.51-61.
18. Hafstrom C.A. Effect of treatment on some periodontopathogens and their antibody levels in periodontal abscesses / C.A. Hafstrom, M.B. Wikstrom, S.N. Renvert // J. Periodontol.-1994.-Vol.65.-P. 1022-1028.
19. Heide S. Rolling I. Endodontic therapy in primary and young permanent teeth. / Heide S. //Finn. Dent J. - 1998. - №3.- p.170-171.
20. Hughes C. V. Cloning and expression of  $\alpha$ -D-glucosidase and N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase from the periodontal pathogen, *Tannerella forsythensis* (*Bacteroides forsythus*) / C. V. Hughes, G. Malki.- C. Y. Loo et al. // Oral Microbiology Immunology.-2003.-Vol.18.-P.309-312.
21. Imberti L. Selective depletion in HIV infection of T cells that bear specific T cell receptor V $\beta$  sequences / L. Imberti, A. Sottini, A. Bettinardi et al. // Science.-1991.-Vol. 254.-P.860-862.
22. Jiang Y. An optimal host response to a bacterium may require the interaction of leucocytes and resident host cells /Jiang Y., Schilder H. // J.Endod.-2002.-Vol.28, N4.-P.279-282.
23. Jotwani R. Fimbriated *Porphyromonas gingivalis* is more efficient than fimbria-deficient *P. gingivalis* in entering human dendritic cells in vitro an inflammatory Th1 effector response /Jotwani R., Cutler C.W. // Infect. And Immunity.-2004.-Vol.72, N3.-P.1725-1732.
24. Kurita-Ochiai T. Immunosuppressive factor from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* down regulates cytokine production / Kurita-Ochiai T., Ochiai K. // Infect.Immun.-1996.-Vol.64.-P.50-54.
25. Levesque C. Coaggregation of *Streptococcus salivarius* with periodontopathogens: evidence for involvement of fimbriae in the interaction with *Prevotella intermedia* / Levesque C., Lamothe J., Frenette M. // Oral.Microbiol.Immunol.-2003.-Vol. 18, N 5.-P.333-337.
26. Loesche W.J. Plasma lipid and blood glucose levels in patients with destructive periodontal disease / W. Loesche, F. Karapetow, A. Fohl et al. // J.Clin.Periodontol.-2000.-Vol.27,N8.-P.537-541.
27. Martin F.E. Quantitative microbiological study of human carious dentine by culture end realtime PCR: association of anaerobes with histopathological changes in chronic pulpitis / F.E. Martin, M.A. Nadkarni, N.A. Jacques, N. Hunter // J.Clin. Microbiol.-2002.-Vol.40,No 5.-P. 1698-1704.
28. Meyer M.W. *Streptococcus sanguis*-induce B platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences / Meyer M.W. Gong K., Herzberg M.C. // Infect.Immun.-1998.-Vol.66, N12.-



P.5906-5914.

29. Okuda K. Purification and properties of hemagglutinin from culture supernatant of *Bacteroides gingivalis* / Okuda K. // *Infect. Immun.*-1986.-Vol.54.-P.659-665.
30. Preshaw P.M. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide delays human polymorphonuclear leukocyte apoptosis in vitro / Preshaw P.M., Schifferle R.E., Walters J.D. // *J.Periodont.Res.*-1999.-Vol.34.-P.197-202.
31. Potempa J. Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses / Potempa J., Banbula A., Travis J. // *J.Periodontol.*-2000.-Vol.24.-P.153-192.
32. Rajapakse P.S. Immunisation with the Rgp A-Kgp proteinase-adhesin complexes of *Porphyromonas gingivalis* protects against periodontal bone loss in the rat periodontitis model / Rajapakse P.S. // *Infect. Immun.*-2002.-Vol.70.-P.2480-2486.
33. Rosendahl R. Эндодонтическое лечение молочных зубов. Обзор / Rosendahl R. // *Квинтэссенция*-2000.-No.2.-pp.49-62.
34. Rupf S. Comparison of profiles of key periodontal pathogens in periodontium and endodontium / S. Rupf, S. Kannengiesser, K. Merte et al. // *Endod.Dent.Traumatol.*-2000.-Vol.16.- N6.-P.269-275
35. Sakamoto M. Rapid detection and quantification of five periodontopathic bacteria by real-time PCR / M. Sakamoto, Y. Takeuchi, M. Umeda et al. // *Microbiol.Immunol.*-2001.-Vol.45.- N1.-P.39-44.
36. Sakamoto M. Reclassification of *Bacteroides forsythus* as *Tannerella forsythensis* corrig., gen. Nov., comb. Nov. / M. Sakamoto, M. Suzuki, M. Umeda et al. // *Int J. Syst Evol Microbiol.*-2002.-Vol.52.-P.841-849.
37. Siqueira J. Molecular detection of black-pigmented bacteria in infection of endodontic origin / J.F. Siqueira, I.N. Roca, J.C. Oliveira, K.R. Santos // *J.Endod.*-2001.-Vol.27, N9.-P.563-566
38. Slots J. *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases / Slots J., Listgarten M. A. // *J. Clin. Periodontol.*- 1988.-Vol.15.-P.85-93.
39. Sundqvist G., Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and outcome of conservative re-treatment / G. Sundqvist, D. Figdor, S. Persson, U. Sjogren // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.-Oral Radiol. Endod.*-1998.-Vol.85.-P.86-93.
40. Tabeta K. Toll-Like Receptors Confer Responsiveness to Lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in Human Gingival Fibroblasts / K.Tabeta, K.Yamazaki, S. Akashi et al. // *Infect.Immun.*- 2000.-Vol. 68, No. 6.-P. 3731-3735.
41. Teng Y.-T.A. Periodontal health and systemic disorders / Y.-T.A. Teng, G.W. Taylor, F. Scannapieco et al. // *J.Dent.Assoc.*-2002.-Vol.68, N2.-P.188-192.
42. Torabinejad M., Eby W.C., Naidort I.J. Inflammatory and immunological aspects of the pathogenesis of human periapical lesions / Torabinejad M., // *J.Endod.*-1985.-Vol.11.-P.479.
43. van Winkelhoff A. *Porphyromonas*(*Bacteroides*) *endodontalis*: its role in endodontal infections / van Winkelhoff A.J., van Steenberghe T.J.M., Graaff J. // *J.Endod.*-1992.-Vol.18.-P.43 1-434.
44. Wallin R.P.A. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system / R.P.A. Wallin, A. Lundqvist, S.H. More et al. // *Trends Immunol.*- 2002.-Vol.23.-P.130-135.
45. Winkelhoff A.J. *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction / A.J. van Winkelhoff, B.G. Loos, W.A van der Reijden, U. van der Velden // *J.Clin.Periodontol.*-2002.-Vol.29.- N11.-P. 1023-1028.
46. Yonezawa H. Arg-gingipain A DNA vaccine induces protective immunity against infection by *Porphyromonas gingivalis* in a murine model / Yonezawa H. // *Infect.Immun.*-2001.-Vol.69.-P.2858-2864.
47. Yun P.L. Hydrolysis of interleukin-12 by *Porphyromonas gingivalis* major cysteine proteinases may affect local gamma interferon accumulation and the Th1 or Th2 T-cell phenotype in periodontitis / P.L. Yun, A.A. Decarlo, C. Collyer, N. Hunter // *Infect.Immunol.*-2001.-Vol.69.- N9.-P.5650-5660.
48. Zambon J. J. Periodontal diseases: microbial factors / Zambon J. J // *Ann. Periodontol.* -1996. -Vol.1.-P.879-925.
49. Zadeh H.H. Evidence for involvement of superantigens in human periodontal diseases: skewed expression of T cell receptor variable regions by gingival T cells / Zadeh H.H., Kreutzer D.L. // *Oral Microbiol.Immunol.*-1996.-Vol.1 1.-P.88-95.

Резюме

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РОЛЬ  
ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО АППАРАТА  
ПЕРИОДОНТА В ТЕЧЕНИИ  
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА, ЕГО  
ХАРАКТЕР И ПОСЛЕДСТВИЯ**

**Шешукова О.В., Шинкевич В.И., Кайдашев И.П.**

В настоящее время общепризнанным является факт инфекционной этиологии заболеваний периодонта. Проведен обзор современной литературы по вопросам

**MODERN VIEWS AT THE ROLE OF  
IMMUNOLOGIC APPARATUS OF  
PERIODONTIUM DURING THE INFLAMMATORY  
PROCESS, ITS CHARACTER AND FINAL  
CONSEQUENCES**

**Sheshukova O.V., Shinkevich V., Kaydashev I.P.**

At present time the generally accepted is the fact of infections ethyology of periodontium diseases. There was conducted the survey of modern literature on the questions of interrelations

взаимодействия инфекционных агентов и защитных сил организма, адаптивного и врожденного звеньев иммунной системы в формировании воспаления в периодонте. Рассмотрены исследования по этому поводу, которые подтверждают перестройку неспецифичной и специфичной реактивности организма при некоторых формах воспаления периодонта и, соответственно, развитие тканевых реакций в периодонте. Обращено внимание на роль микробных пародонтопатогенов в развитии заболеваний периодонта у детей, отмечен недостаток информации о воспалительных процессах в периодонте временных зубов.

**Ключевые слова:** заболевания периодонта, иммунная система, микробные пародонтопатогены, временные зубов.

of infections agents and protective powers of organism, adaptive innate links of the immune system and formation of inflammation in periodontium. There were examined the investigations on the reason which confirm rebuilding of non-specific and specific reactivity of the organism at some forms of inflammation of periodontium and correspondingly the development of tissue reaction in periodontium. There was paid attentions on the role of microbe parodontopathogens in the development of periodontium diseases in children, the was noted the lack of information about inflammatory process in periodontium of the deciduous teeth.

**Key words:** inflammation in periodontium, immune system microbe parodontopathogens, deciduous teeth.