

© Горай М.А., Гаджула Н.Г.

УДК: 616.311-001.3:612.017

Горай М.А., Гаджула Н.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра терапевтичної стоматології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ МЕХАНІЧНОЇ ТРАВМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

**Резюме.** У оглядовій статті наведені сучасні літературні дані щодо етіологічних чинників та ролі імуноглобулінів, цитокінів і лактоферину в розвитку хронічної механічної травми слизової оболонки порожнини рота. Обговорюються перспективи дослідження змін показників мукозального імунітету у хворих на хронічну механічну травму слизової оболонки порожнини рота та їх корекції в процесі лікування.

**Ключові слова:** хронічна механічна травма, цитокіни, мукозальний імунітет, лактоферин.

Хронічна механічна травма є найбільш поширеною причиною пошкодження слизової оболонки порожнини рота. Провідне значення в етіології та розвитку хронічних ушкоджень слизової оболонки надається місцевим чинникам. Серед місцевих факторів, що сприяють хронічному пошкодженню слизової оболонки порожнини рота, виділяють зруйновані коронки зубів, нависаючі краї пломб, неякісно виготовлені незнімні та знімні протези, ортодонтичні апарати, порушення прикусу, мінералізовані зубні відкладення, шкідливі звички тощо [Данилевський та ін., 2001]. При довготривалій дії механічних подразників спостерігається розвиток хронічного катарального запалення (що супроводжується набряком та гіперемією), гіперплазією, деструктивними змінами та розвитком кератозу та гіперкератозу із залученням у запальний процес власної слизової оболонки [Банченко, 2001].

*Мета* - здійснити оцінку змін місцевого імунітету при хронічній механічній травмі слизової оболонки порожнини рота.

Клінічні прояви хронічних механічних ушкоджень залежать від локалізації пошкодження на слизовій оболонці рота, віку хворого, вторинного інфікування, сили подразника. Ці порушення можуть не турбувати хворих, але більша частина обстежених скаржиться на відчуття дискомфорту, болю, часте прикушування слизової оболонки, наявність виразки. За даними авторів [Лукиных, 2000; Данилевський та ін., 2001] при хронічній механічній травмі спочатку виникає застійна гіперемія, набряк, на місці яких може утворюватись травматична ерозія, а потім і декубітальна виразка. Локалізується така виразка частіше на язиці, губах, щоках по лінії змикання зубів, а також в межах протезного поля. Зазвичай, виразка одиночна, болюча, дно вкрите фібринозним нальотом, запальним інфільтратом, регіонарні лімфовузли збільшені, болючі при пальпації.

Лейкоплакія травматичного генезу зустрічається майже у 1,3 % населення у віковій групі 50-70 років [Бекметов, 1983]. Чоловіки хворіють у 2 рази частіше жінок [Сегеро-Lariedro et al., 2010]. Як правило, захворювання розвивається на фоні хронічного пошкодження та хронічного запалення слизової оболонки під дією зовнішніх подразників [Данилевський та ін., 2001]. Плоска форма

лейкоплакії більш поширена порівняно з іншими формами, і проявляється у вигляді обмежених, не підвищених над рівнем слизової ділянок зроговіння сірого кольору. Верукозна форма характеризується білими бляшками щільної консистенції, що піднімаються над рівнем слизової.

Незважаючи на те, що значна роль у виникненні хронічних механічних травм слизової оболонки порожнини рота належить місцевим травмуючим факторам, у літературі зустрічаються відомості, в яких наголошується наявність імунних порушень у цих хворих [Чекалина і др., 2004]. Провідна роль у формуванні місцевого імунітету порожнини рота належить sIgA. Він синтезується під впливом інтерлейкінів, що виділяють Т-хелпери 2.

Секреторний IgA в ротовій рідині забезпечує першу лінію імунного захисту слизових оболонок, нейтралізуючи патогенні антигени. IgG попадає в слину з крові шляхом пасивної дифузії через судинну стінку і забезпечує другу гуморальну лінію захисту. За даними [Мельникова, 2003] при хронічних запальних процесах у ротовій частині глотки значно збільшується вміст мономерної форми IgA. Вміст імуноглобулінів у слині в нормі незначний, проте він збільшується при посиленні запального процесу.

Як свідчать дослідження [Ярилина, 1997] у разі вираженого пригнічення "першої лінії гуморального захисту" в межах поверхні слизового покриву змінюється співвідношення sIgA / mIgA та активується синтез IgG, утворюючи вторинну імунну відповідь на рівні власне слизового шару, при порушенні епітеліального. Враховуючи цю точку зору, дисфункції мукозального імунітету можна розцінювати як напруження цієї ланки специфічного захисту у хворих на хронічну механічну травму слизової оболонки порожнини рота, що має компенсаційний характер. Звертає на себе увагу суттєве підвищення рівня IgG у хворих на верукозну форму лейкоплакії [Кулигіна, Горай, 2010], що пояснюється вираженими порушеннями процесу диференціювання і злущування епітелію та глибокими змінами у власне слизовій оболонці при цьому захворюванні, які активують підвищену продукцію цього антитіла. Підвищення мономерної форми IgA і IgG вказує на значне зниження активності місцевого гуморального імунітету у хво-

рих, обумовленого тривалим перебігом патологічного процесу і, можливо, розщепленням димерної молекули sIgA мікробними гідролазами [Мельников, Заболотний, 2003].

У розвитку місцевого хронічного запального процесу провідну роль відіграють прозапальні цитокіни, до яких відносяться ІЛ-1, ІФН- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$ . Перераховані цитокіни синтезуються у вогнищі запалення переважно макрофагальними клітинами у відповідь на пошкодження тканин. Вони викликають активацію ендотелію, що призводить до збільшення проникності, підвищення експресії адгезивних молекул та підсилення прокоагулянтної активності [Потапнев, 1995]. При цьому відбувається викид низькомолекулярних медіаторів запалення, таких як гістамін, простагландини та інших, що відповідають за розвиток запальної реакції. Багатофункціональні властивості цих прозапальних цитокінів обумовлюють механізм їхнього впливу на перебіг хронічного запального процесу. Так, вони активують метаболізм сполучної тканини, стимулюють проліферацію фібробластів і клітин епітелію, що має велике значення для загоєння, пошкодження та відновлення цілісності тканини. Цитокіни володіють плейотропністю біологічної дії. Один і той самий цитокін може діяти на багато типів клітин, викликаючи різні ефекти в залежності від виду клітин-мішеней [Шичкин и др. 1998]. Для них характерна взаємозамінність біологічної дії. Декілька різних цитокінів можуть викликати ідентичний біологічний ефект або володіти подібною активністю. В рамках імунної системи цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунитетом, діючи в обох напрямках [Чумакова, 2004]. Насамперед вони регулюють розвиток місцевої захисної реакції в тканинах при участі різних типів клітин крові, сполучної тканини, епітелію. Захист на місцевому рівні розвивається шляхом формування типової запальної реакції з її класичними проявами: розвитком набряку, почервонінням, проявом больового синдрому, порушенням функції. Поява цитокінів у кровотоці за даними авторів [Симбирцев, 2004] одразу призводить до підвищення синтезу стероїдних гормонів, при цьому ІЛ-1 та інші прозапальні цитокіни викликають як підсилення синтезу рилізінг-факторів, так і стимуляцію продукції гормонів клітинами кори наднирників. Стероїдні гормони, відомі як найбільш сильні імуносупресори, блокують синтез цитокінів і не дозволяють їх рівню перевищити граничне значення. За повідомленнями [Дюгеева, 1991] у нормі цитокіни, що утворюються при первинній відповіді на пошкодження, практично не потрапляють у кровотік, а в сироватці крові можуть бути тільки пікограмові значення цитокінів. Тривалой циркуляції цитокінів в крові не спостерігається за рахунок швидкого виведення через нирки. Вміст цитокінів у сироватці крові підвищується тільки при інтенсивних тривалих запальних процесах. На локальне підвищення рівня прозапальних цитокінів у вогнищі хронічного запального процесу

наголошують автори [Mantovani et al., 1998]. У дослідженнях [Eastgate et al., 1988] виявлено локальне підвищення цитокінів у вогнищах запалення в суглобах при ревматоїдному артриті. Отже, цитокіни в низьких концентраціях потрібні для формування місцевого запалення, більш високі дози викликають розвиток системної запальної реакції, а патологічно високі концентрації призводять до стану септичного шоку і загибелі організму. Це вказує на необхідність вивчення стану цитокінової регуляції при її хронічному механічному пошкодженні та визначення впливу виявлених порушень на характер і перебіг локального патологічного процесу в тканинах, що надасть можливість провести раціональну локальну імунокорекцію запального процесу.

ІЛ-1 $\beta$  - ендогенний біологічно активний медіатор, є ініціатором синтезу інших прозапальних цитокінів. Активує Т- і В-лімфоцити, підсилює їх цитотоксичні властивості. Саме збільшення кількості ІЛ-1 $\beta$ , на думку Ю.Г. Чумакової (2004) і Г.М. Мельничук (2005) є чіткою специфічною особливістю захисних механізмів запального процесу в тканинах пародонта. Отже, швидкість активації продуцентів ІЛ-1 $\beta$  (моноцитами /макрофагами, стромальними та епітеліальними клітинами), що супроводжується високою його концентрацією в ротовій рідині хворих має біологічний сенс: забезпечення першої лінії антиінфекційного захисту на рівні системи цитокінів, яка є фундаментом для будь-яких форм імунної відповіді, на що вказує [Симбирцев, 2002]. Підтвердженням цієї думки є зворотна кореляційна залежність середньої сили між показниками первинної ланки локального імунного захисту (sIgA і ІЛ-1 $\beta$ ), яка свідчить про компенсаційне підвищення монокінової відповіді при зниженні sIgA у випадку розвитку запально-деструктивних змін СОПР при її травмуванні [Кулигіна, Горай, 2010]

ФНП- $\alpha$  - багатофункціональний цитокін, що відіграє провідну роль у розвитку місцевих патологічних процесів; є регулятором інтенсивності запалення, приймає участь в апоптозі, проліферації та диференціюванні клітин [Царегородцева и др. 2003]. Низькою продукцією цього багатофункціонального лімфокіну можна пояснити розвиток кератотичних змін у хворих на лейкоплакію, спричинену пригніченням фізіологічної загибелі клітин, їх злущуванням, у результаті чого утворюються нашарування гіперкератозу. Дана точка зору збігається з поглядами [Кубанова и др., 1998] при дерматозах.

Оцінкою ІФН-статусу організму хворих на лейкоплакію займалися Т. Л. Чекаліна та М. М. Пожарицькая [2004]. Вони встановили підвищення титру ІФН- $\gamma$  в сироватці крові, та одночасне пригнічення ІФН-продукуючої властивості імуніцитів, яка спостерігається при стресах, вірусних і бактеріальних інфекціях, рецидивних алергічних захворюваннях. Специфічних змін зі сторони ІФН-статусу в крові хворих на лейкоплакію ці автори не виявили. В багатьох літературних джерелах зазначена роль ІФН- $\gamma$  в регуляції інтенсивності імунної

відповіді, підвищенні захисних властивостей організму, його вираженій імунотропності і протівірусній дії.

Антигенспецифічна друга лінія імунного захисту здійснюється завдяки лімфоцитам, зокрема ІФН- $\gamma$ , який продукується активованими лімфоцитами [Шичкин, 1998].

Відомо, що в патогенезі передракових захворювань значну роль відіграють порушення функції різних білків, у тому числі, лактоферину. Хронічні механічні травми слизової оболонки порожнини рота є причиною розвитку передракових захворювань, тому вивчення вмісту лактоферину в ротовій рідині є корисним у прогнозуванні перебігу захворювання.

Враховуючи різноманітність біологічних функцій лактоферину і його значення в формуванні неспецифічної резистентності та кооперативній взаємодії імунотропних клітин [Дюгеев, 1991], значну зацікавленість має вивчення впливу лактоферину на запальний процес при хронічних механічних травмах слизової. При цьому, в механізмі розвитку хронічного запального процесу при запально-деструктивних ураженнях слизової оболонки порожнини рота можна допустити не тільки зниження прямої антибактерійної активності лактоферину, а і його роль в регуляції системи гуморального імунітету, зокрема В-лімфоцитів і їх продукції імуноглобулінів класу М і G, на яку вказують [Ковальчук і др., 2000]. Завдяки рецепторній взаємодії лактоферину з імунокомпетентними клітинами (моноцитами/макрофагами, лімфоцитами), які продукують цитокіни, можна припустити його значення в імуноцитокінових регуляторних реакціях при кератотичних процесах у слизовій оболонці порожнини рота.

Відомо, що крім виражених антимікробних властивостей лактоферин приймає участь у регуляції системи імунітету та реактивності клітин, що забезпечують фагоцитоз. За даними літератури моноцити мають рецептори до лактоферину, завдяки рецепторній взаємодії з якими лактоферин модулює фагоцитарну та кілерну активність моноцитів. Було встановлено [Николаев і др., 2004], що він підсилює фагоцитоз та кілінг мікроорганізмів макрофагами. На збільшення концентрації лактоферину при хронізації запального процесу в гортані вказує в своїх дослідженнях [Осіпов, 2004].

Відомо, що хронізація патологічного процесу супроводжується змінами цитокінового фону, який визначає величину і спрямованість дії лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів, стромальних клітин тощо [Потапнев, 1995].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дані літератури вказують на значні порушення в роботі основних ланок імунної системи порожнини рота, пригнічення неспецифічного захисту і специфічного імунітету у хворих з хронічними травмами слизової оболонки порожнини рота.

2. Враховуючи локальний характер дії цитокінів та лактоферину при запальних та імунних процесах, доцільно проводити подальше вивчення їх впливу на перебіг хронічної механічної травми слизової оболонки порожнини рота.

Перспективою подальших досліджень є використання імуномодулюючої терапії в комплексному лікуванні хронічних травматичних уражень слизової оболонки порожнини рота.

### Список літератури

- Бекметов М. В. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта у рабочих химических предприятий / М. В. Бекметов // Стоматология. - 1983. - № 5. - С. 35-37.
- Дюгеев А. Н. Структура и функции человеческого лактоферрина: перспективы изучения в акушерстве / А. Н. Дюгеев // Акушерство и гинекология. - 1991. - № 1. - С. 6-9.
- Захворювання слизової оболонки порожнини рота / [Данилевський М. Ф., Леонтьев В. К., Несин О. Ф., Рахнін Ж. І.]. - Київ, 2001. - 271 с.
- Кубанова А. А. Уровень сывороточного фактора некроза опухоли ? при различных дерматозах / А. А. Кубанова, Л. И. Маркушева, Е. Е. Фомина / Иммунология. - 1998. - № 2. - С. 47-49.
- Кулигіна В. М. Стан мукозального імунітету хворих на хронічну механічну травму слизової оболонки порожнини рота / В. М. Кулигіна, М. А. Горай // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2010. - Т. 10, № 1. - С. 141-146.
- Лейкоплакия и близкие к ней поражения слизистой оболочки полости рта / Г. В. Банченко, В. А. Молочков, С. С. Кряжева, Д. Г. Бальшун // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2001. - № 5. - С. 4-8.
- Мельников О. Ф. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный. - Киев, 2003. - 30 с.
- Мельничук Г. М. Рівень цитокінів у сироватці крові у хворих на генералізований пародонтит / Г. М. Мельничук // Український медичний часопис. - 2005. - № 3 (47). - С. 104-107.
- Николаев А. А. Чувствительность к лактоферину микрофлоры эякулята при хроническом простатите / А. А. Николаев, О. В. Бойко, Д. Л. Луцкий // Урология. - 2004. - № 5. - С. 37-38.
- Осіпов В. Д. Диагностическое значение содержания белка лактоферрина при предраковых заболеваниях гортани / В. Д. Осіпов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - № 6. - С. 27-28.
- Потапнев М. П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении / М. П. Потапнев // Иммунология. - 1995. - № 4. - С. 34-40.
- Роль адгезивных нарушений в патогенезе лейкоплакии и возможности их коррекции иммуномодулятором / О. А. Бочарова, М. М. Пожарицкая, Т. Л. Чекалина, М. В. Мезенцева // Иммунология. - 2004. - № 1. - С. 36-43.
- Роль цитокінов в розвитку хронічного запалення в тканинах пародонта / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковська, М. А. Рогова, Т. П. Іванюшко // Иммунология. - 2000. - № 6. - С. 24-26.
- Симбирцев А. С. Клиническое применение препаратов цитокинов / А. С.

- Симбирцев // Иммунология. - 2004. - № 4. - С. 247-251.
- Симбирцев А. С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2002. - Т. 1, № 1. - С. 9-16.
- Царегородцева Т. М. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царегородцева, М. М. Зотина, Т. И. Серова // Терапевтический архив. - 2003. - № 2. - С. 7-9.
- Чекалина Т. Л. Возможности повышения эффективности комплексного лечения больных лейкоплакией слизистой оболочки полости рта при использовании комплексного растительного препарата Фитомикс-40 / Т. Л. Чекалина, М. М. Пожарицкая, О. А. Бочарова // Стоматология. - 2004. - № 5. - С. 24-27.
- Чумакова Ю. Г. Роль цитокинов в регуляции воспаления тканей пародонта у больных генерализованным пародонтитом / Ю. Г. Чумакова // Современная стоматология. - 2004. - № 4. - С. 60-62.
- Шичкин В. П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой / антицитокиновой терапии / В. П. Шичкин // Иммунология. - 1998. - № 2. - С. 9-13.
- Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А. А. Ярилин // Иммунология. - 1997. - № 5 - С. 7-15.
- Cerero-Lapiedro R. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria / R. Cerero-Lapiedro, D. Balade-Martinez, L. A. Moreno-Lopez // Medical Oral, Patologia Oral, Cirugia Bucal. - 2010. - № 21. - P. 123-128.
- Mantovani A. Cytokine regulating of endothelial cell function from molecular level to the bed side / A. Mantovani, F. Bussolino, M. Introna // Immunology Today. - 1997. - Vol. 18. - P. 231-239.
- Eastgate J. A. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis / J. A. Eastgate, J. A. Symons, N. C. Wood // Lancet. - 1988. - № 2. - P. 706-709.

**Горай М.А., Гаджула Н.Г.**

#### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

**Резюме.** В обзорной статье приведены современные литературные данные, касающиеся этиологических факторов и роли иммуноглобулинов, цитокинов и лактоферрина в развитии хронической механической травмы слизистой оболочки полости рта. Обсуждаются перспективы дальнейших исследований изменений показателей мукозального иммунитета у больных с хронической механической травмой слизистой оболочки полости рта и их коррекции в процессе лечения.

**Ключевые слова:** хроническая механическая травма, цитокины, мукозальный иммунитет, лактоферрин.

**Goray M.A., Gadzhula N.G.**

#### IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC MECHANICAL TRAUMA OF THE ORAL MUCOSA

**Summary.** In the article the modern literary data about etiological factors and the role of immunoglobulins, cytokines and lactoferrin in the development of chronic mechanical trauma of the oral mucosa were reviewed. The perspectives of research of changes in mucosal immunity in the patients with chronic mechanical trauma of the oral mucosa and their correction during treatment are discussed.

**Key words:** chronic mechanical trauma, cytokines, mucosal immunity, lactoferrin.

**Рецензент - к.мед.н., доц. Ісакова Н.М.**

Стаття надійшла до редакції 12.06.2015 р.

Горай Марина Антонівна - к.мед.н., доц. кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 063 390-53-30; marinagoray@gmail.com

Гаджула Наталія Григорівна - к.мед.н., доц. кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 097 701-19-18

© Гунько Б.А., Цирульник Д.О.

УДК: 616.89-084

**Гунько Б.А., Цирульник Д.О.**

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, кафедра психіатрії, наркології та психотерапії з курсом наркології та психіатрії ФПО - лікарів (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПСИХОПАТОЛОГІЮ НАРКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

**Резюме.** Наркологія є частиною психіатрії і тому в МКХ 10 захворювання пов'язані з вживанням психоактивних (наркотичних) речовин описані в розділі патології "порушення психіки та поведінки викликані вживанням психоактивних речовин" від F10 до F19. Залежність, подібно як інші психічні порушення, призводить до "втрати здатності ефективно регулювати через організм його внутрішні зв'язки з навколишнім середовищем, а часом втрати внутрішньої рівноваги або адаптації до навколишнього середовища". До найважливіших чинників моделюючих залежність належать: особисті риси, соматичний стан, фактори навколишнього середовища, різновид та доза психоактивної речовини, а також тривалість її прийому. Симптоматологічний комплекс залежності на протязі часу підлягає певним змінам. До вище згаданих чинників моделюючих залежність потрібно додати співіснуючі з ними психічні порушення. Епідеміологічні дані зібрані протягом багатьох років свідчать, що у 60% залежних присутні інші психічні порушення, між іншим це комплекси (групи): депресивні, obsесивні, психотичні, гіперактивність, мобільність і розлади особистості. Ці порушення з плином часу змінюють свій психопатологічний образ і модифікують перебіг залежності.

**Ключові слова:** наркоманія, залежність, психоактивні речовини, психопатологія.