

УДК 612.112.94:616.314.17-008.1:577.175.642

Показники клітинного імунітету у хворих хронічним генералізованим пародонтитом залежно від рівня естрадіолу в плазмі крові

О.М. Кузнецова

Кримський державний медичний університет ім. С.И. Георгієвського, м. Сімферополь.

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, клітинний імунітет, естрадіол

Хронічний генералізований пародонтит (ХГП) є однією із самих спірних і невіршених проблем сучасної стоматології [2,4,8]. Багатофакторність патогенезу ХГП багато в чому єднається з ідеєю “імунонейроендокринної системи” забезпечення гомеостазу, у патогенетичному взаємозв'язку між мікробним впливом, гормональними розладами й імунною відповіддю [1,4,5,6,8,12,15], у тому числі при захворюваннях пародонта [2,5,8,20]. З особливою гостротою ці порушення проявляються при віковій інволюції ендокринних органів і пов'язаному з ними імунному дисбалансу [5,6], підтвердженням чому є частіша захворюваність ХГП у старших вікових групах, особливо в жінок з гіпоестрогенією [5,6,13,14]. Вищесказане обумовлено поліфункціональністю полових гормонів, зокрема їхнім впливом на імунну відповідь, регенерацію тканин, механізми запалення, на виникнення, перебіг й закінчення запальних реакцій будь-якої локалізації [2,3,8]. От чому все більша увага приділяється темі вивчення стану взаємозв'язків імунної й ендокринної систем з метою використання цих даних у розробці нових схем лікування.

Мета досліджень

Метою наших досліджень з'явилося порівняльне вивчення показників клітинного імунітету в жінок хгп 2-й ступеня важкості залежно від рівня естрадіолу в плазмі крові.

Матеріал і методи

Усього нами було обстежено 114 хворих ХГП 2-й ступеня важкості у фазі загострення (загальна група) і 31 здорова жінка у віці 35-65 років.

Діагноз ХГП обґрунтовувався на критеріях і відповідно до симптоматики хвороб пародонта, запропонованої Н.Ф. Данилевським [2].

Визначення змісту естрадіолу в плазмі крові проводилося за допомогою набору “ESTRADIOL EIA COBAS CORE” методом імуноферментного аналізу на напівавтоматичному фотометрі “CORMAY MULTI”.

Оцінку Т-клітинної ланки імунітету проводили на підставі визначення змісту Т-лімфоцитів з інформаційне забезпечення субпопуляцій Т-лімфоцитів з фено типами CD3+, CD4+ і CD8+ методом взаємозв'язків між різними показниками мембранної імунофлюоресценції із клітинного імунітету (CD3+), що застосовуванням гібридомних моно-клональних антитіл до лейкоцитарних диференційованих антигенів й антигенів активзації серії LT підприємства “Сорбент”. Зазначені показники аналізувалися також в умовах “навантажувальних тестів” з естрадіолом.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з оцінкою сутності різниці за допомогою t-тесту малої вибірки. При цьому значення t відповідали різниці між показниками контрольної групи й групами хворих, t1-між вихідними даними 1-й й 2-й груп, t2-між даними групи контролю й загальною групою після навантаження біологічної системи естрадіолом, t3-між 1-й й 2-й групами хворих після навантаження естрадіолом, t4-між вихідними даними й після навантаження естрадіолом.

Отримані дані і їх обговорення

За нашим даними в групі контролю зміст CD3+, CD4+ і CD8+ склали відповідно 62,3±1,3%, 48,8±2,2%, 21,1±1,2% й IPI 2,1±0,08, що відповідає більшості даних в інших дослідженнях [1,4,8,15]. У хворих загальної групи виявлене зменшення кількості лейкоцитів з фено типами CD3+, CD4+ і CD8+ (відповідно до 57,2±1,4% при t=2,76, 36,9±1,2% при t=4,76 й 20,7±0,8% при t=2,36) і зниження IPI до 1,78±0,07 (при t=2,26), тобто у хворих загальної групи виявляється зниження процентного вмісту компонентів клітинного імунітету як маркерів функціонування Т-клітинних рецепторів і відповідальних за інформаційне забезпечення взаємозв'язків між різними показниками клітинного імунітету (CD3+), що відіграють центральну роль регуляторів функціонування взаємодії між клітинами в реакціях клітинного імунітету (CD4+), а також маркерів цитотоксичної активності (CD8+) у вигляді порушень хелперно-супресорних взаємин (IPI).

Узагальнюючи отриману інформацію про стан клітинного імунітету в загальній групі хворих ХГП 2-й ступеня важкості, можна констатувати, що крім кількісної недостатності Т-клітинної ланки імунітету в них спостерігається перерозподіл імунорегуляторних субпопуляцій від тотальної їхньої недостатності до хелперно-супресорної дисоціації. Наші дані збігаються з результатами більшості дослідників цього питання [4,8,15]. У теж час деякі автори не тільки не виявили змін у показниках клітинного імунітету в даній категорії хворих [19], але, більше того, виявили їхній кількісний ріст [16] або

зниження [10,18]. Подібні протиріччя можна пояснити не тільки розмаїтістю використуваних методів оцінки імунного статусу, але й неоднорідністю формування групи хворих за віком, статтю, ступеню важкості ХГП і т.п. [6,8].

Щоб прояснити деякі спірні питання у виразності й спрямованості відзначених змін у показниках клітинного імунітету нами була вивчена репрезентативна група хворих за віком, статтю й ступеню важкості ХГП. Вивчалися й порівнювалися показники клітинного імунітету залежно від концентрації естрадіолу в плазмі крові й з урахуванням інформації про різнонаправленості й дозозалежності впливу естрогенів на імуногенез [11]. За нашим даними концентрація естрадіолу в здорових складала $31,3 \pm 3,61$ пг/мол й у хворих загальної групи $25,2 \pm 3,27$ пг/мол ($t=1,27$). У відповідності з представленням про репродуктивної й нерепродуктивної фаз життя жінок, що включає вікові особливості продукції полових гормонів, спостережувані нами хворі ХГП були розподілені на дві групи. В 1-у групу ввійшла 51 жінка, у яких рівень естрадіолу в плазмі крові не відрізнявся від групи контролю більш ніж на 20%, у них концентрація естрадіолу складала $37,8 \pm 3,42$ пг/мол ($t=1,31$). В 2-у групу були включені 63 жінки, у яких зміст естрадіолу було зниженим і рівнялося $14,7 \pm 2,98$ пг/мол ($t=3,55$), що дозволило говорити про стан гіпоестрогенії в них [6,14].

При такому розподілі контингенту обстежених в 1-й групі зміст СД3+, СД4+, СД8+ й ІРІ склали відповідно $61,7 \pm 1,8\%$ ($t=0,27$), $40,7 \pm 1,5\%$ ($t=3,05$), $20,5 \pm 1,1\%$ ($t=2,22$), $1,99$ ($t=0,26$), тобто при достатній продукції естрадіолу у хворих ХГП зберігається фізіологічний рівень взаємин між субпопуляціями Т-лімфоцитів (нормальний зміст СД3+) і залишаються нормальні хелперно-супресорні взаємини (ІРІ). При цьому зміст СД4+ і СД8+ є зниженими. У групі хворих з гіпоестрогенією ці показники склали відповідно $54,0 \pm 1,8\%$ ($t=3,74$), $34,1 \pm 1,3\%$ ($t=5,76$), $20,5 \pm 0,7\%$ ($t=2,59$), $1,66 \pm 0,06$ ($t=3,60$), тобто показники клітинного імунітету в цій групі як й у загальній залишалися істотно більше низькими не тільки порівняно з контролем, але й з 1-ю групою (для СД3+ $t_1=3,08$ і для СД4+ $t_1=3,33$ відповідно) при однаковому рівні зниження СД8 ($t_1=0,0$) і більше низьким ІРІ ($t_1=2,75$). Результати цього порівняння говорять про те, що зниження показників клітинного імунітету при ХГП, виявлене в загальній групі, відбулося за рахунок змін у групі хворих з недостатньою продукцією естрадіолу. Як видно із цих же даних у групах хворих з нормо- гіпоестрогенією відбулося не тільки кількісний, але і якісний перерозподіл

кооперативних взаємин ідентифікаційних маркерів клітинного імунітету. Проаналізуємо більш детально отриману інформацію. Відомо, що СД3+ є сполучною ланкою взаємин не тільки маркерів клітинного імунітету й маркером функціонування Т-клітинних рецепторів. Як видно, пригнічення СД3+ у загальній групі відбулося за рахунок їхньої рецесії тільки в групі хворих з гіпоестрогенією ($t=3,74$), тоді як при нормальній концентрації естрадіолу (1-а група) подібної реакції не виявлялося ($t=0,27$). Інша картина спостерігається при аналізі змін СД4+ ідентифікаційні маркери Т-хелперів/супресорів, що здійснюють пряму супресію у взаєминах клітинного імунітету. За нашим даними зниження рівня СД4+ у загальній групі відбулося як за рахунок хворих із групи з нормоестрогенією ($t=3,05$), так і хворих з гіпоестрогенією ($t=5,76$), хоча більшою мірою за рахунок змін в 2-й групі ($t_1=3,33$). Трохи несподівано виявився зміст СД8-супресорів-кіллерів, однієї з функцій яких є придушення й координація активності СД4+ [12]. Так, за нашим даними зниження активності СД8+ у загальній групі ($t=2,36$) рівною мірою було обумовлено їх супресією як у групі з нормо- ($t=2,22$), так й у групі з гіпоестрогенією ($t=2,59$). Можливо така реакція СД8+ при її переважно не тільки цитостатичній функції, але також регуляторної й супресивної є результатом цих функцій у захисті слизової від інфекцій [14]. У цьому плані цілком закономірним є факт зниження ІРІ тільки в групі з гіпоестрогенією ($t=3,60$), тоді як у групі з нормоестрогенією ІРІ не знижується нижче контрольних значень ($t=0,25$). Подібні розходження в реакціях клітинного імунітету у хворих з різним рівнем естрадіолу в плазмі крові може свідчити про пригнічення більшою мірою хелперної субпопуляції клітинного імунітету (СД4+) як ключового агента в міжклітинній кооперації імунного процесу у хворих з гіпоестрогенією [1,8,12,15].

З метою з'ясування ролі полових гормонів у патогенезі ХГП у жінок з різним рівнем естрадіолу нами була вивчена динаміка змісту ідентифікаційних маркерів клітинного імунітету у варіантах "навантажувальних тестів" із преінкубацією мононуклеарів з екзогенним естрадіолом. Виявилось, що при додаванні естрадіолу в хелперно-супресорної дисоціації. експериментальну модель колишні співвідношення характеристик клітинного імунітету в загальній групі між досліджуваними маркерами клітинного імунітету не змінювалися, тобто зберігалася супресія СД3+ ($t_2=2,27$), СД4+ ($t_2=4,36$) і СД8+ ($t_2=2,08$) при зниженні ІРІ ($t_2=2,10$). У той час при індивідуальній оцінці цієї динаміки в групах спостереження залежно від вихідного рівня естрадіолу в

досліджуваних пробах виявлялися істотні розходження. Так, у групі хворих з нормоестрогенією залишалися нормальними СД3+ ($t_2=0,82$) і ІРІ ($t_2=0,50$) і як і раніше зниженими СД4+ ($t_2=3,42$) і СД8+ ($t_2=3,00$), тобто залишалися вихідними їхні величини й співвідношення, характерні для групи хворих з нормоестрогенією ($t_4=0,1-0,84$) у тому числі й ІРІ ($t_4=0,56$). При недостатній продукції естрадіолу (у хворих 2-й групи) введення в біологічну модель мононуклеарів екзогенного естрадіолу відбулися істотні зміни в субпопуляції СД8+ ($t_4=2,17$), що привело до нормалізації цього показника ($t_2=1,17$). Інші ж характеристики клітинного імунітету (СД3+, СД4+ й ІРІ) залишалися незмінними (t_4 для них рівнялося відповідно $0,63$, $1,36$ й $0,1$).

Таким чином, при вивченні естрадіолопосередкованих змін показників клітинного імунітету у хворих ХГП нами не виявлено істотних змін у відсоткомі змісті маркерів клітинного імунітету в загальній групі. При диференційованому вивченні характеристик клітинного імунітету залежно від концентрації естрадіолу в плазмі крові, додавання в біологічну модель мононуклеарів екзогенного естрадіолу частково проявляє дозозаємність біологічних ефектів естрадіолу в межах закону "біологічної доцільності" про здатності імунітетів реагувати або не реагувати на гормональний сигнал залежно від вихідної концентрації естрадіолу в біологічній системі [11]. Відповідно до отриманих даних у якомусь ступені стає зрозумілим відсутність реакції біологічної системи мононуклеарів на введенні додатково естрадіолу при існуючій достатній його концентрації й здатності імунітетів сприймати гормональний сигнал при вихідній недостатній концентрації естрадіолу в експериментальній моделі.

Висновки

1. Перебіг ХГП 2-ступеня тяжкості у фазі загострення супроводжується зниженням клітинного імунітету, що характеризується не тільки кількісною недостатністю Т-клітинної ланки імунітету, але й перерозподілом імунорегуляторних субпопуляцій від тотальної недостатності СД3+ до хелперно-супресорної дисоціації.

2. Залежно від рівня естрадіолу в плазмі крові виявляється як кількісний, так й якісний перерозподіл кооперативних взаємин маркерів клітинного імунітету, що свідчить про придушення хелперної субпопуляції більшою мірою у хворих з гіпоестрогенією.

3. Введення в біологічну модель мононуклеарів екзогенного естрадіолу не змінює характеру й рівня взаємин

імунорегуляторних субпопуляцій у загальній групі при істотних їхніх розходженнях залежно від вихідного рівня естрадіолу: при нормоестрогенії сприяє нормалізації хелперно-супресорної асоціації на тлі ролі, що нормалізує, CD3+, а при гіпоестрогенії - сприяє нормалізації активності супресорно-киллерної функції клітинного імунітету (CD8+), порушенні хелперно-супресорних взаєм (PI) на тлі придушення регулюючої ролі CD3+.

4. Отримані дані можуть бути використані в розробці нових схем лікування хворих ХГП із різним рівнем концентрації естрадіолу в плазмі крові.

Литература

1. Гударьян А.А., Хмара А.Ю. Содержание интерферона у больных генерализованным пародонтитом и его коррекция циклофероном. // *Вісник стоматології*.-2004.-№1.-С.20-23.
2. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевание пародонта.-К.:Здоровья,2000.-461с.
3. Дмитриева Л.А., Беспалова П.Н., Зилова З.Э. Современные аспекты клинической пародонтологии. (Под ред проф. Л.А. Дмитриевой).-М. Медпресс,2001.-126 с.
4. Куцевляк В.Ф., Гальцев А.Н., Деева Е.Н. Оценка иммунного статуса крыс и коррекция его пищевым концентратом "ЭНОАНТ" в эксперименте. // *Віс-*

ник стоматології.-2005.-№1.-С.12-15.

5. Копейкин В.Н., Кушлинский Н.Е., Семенов П.Ю., Пузин М.Н. Рецепторы эстрогенов в тканях маргинального пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом. // *Стоматология*.-1995.-№4.-С.13-14.

6. Кузнецова О.М. Особенности хронического генерализованного пародонтита и его лечения у женщин с гипоестрогенемией // *Автореф. дисс...* канд.мед.наук:14.01.22/Українська медична стоматологічна академія.-Полтава,2005.-20 с.

7. Машенко П.С. Интерлейкины при генерализованном пародонтите. // *Вісник стоматології*.-2002.-№1.-С.16-18.

8. Машенко П.С., Гударьян А.А., Лозовикова В.О. Межклеточная молекула адгезии SICAM-1 в сыворотке крови как критерий оценки иммунологического гемостаза у больных воспалительными заболеваниями пародонта. // *Вісник стоматології*.-2008.-№3.-С.28-33.

9. Московский А.В., Шумский А.В. Оценка иммунного статуса пациентов с кариесом и его осложнением в сочетании с пародонтитом. // *Стоматология*.-2008.-№4.-С.24-28.

10. Максимовский Ю.М., Чиркова Т.А., Фрлова Т.А. и др. Клинико-иммунологические особенности патогенеза катарального гингивита. // *Стоматология*.-2003.-№3.-С.24-27.

11. Мазуркевич М.В. Профилактика и лечение эстрогендефицитных изменений в костной и зубочелюстной системах у женщин после овариэктомии и в климактерическом периоде. // *Автореф. Дисс. канд. мед. наук*:14.0022/Моск. мед. стоматол. ун-т.-М.,1998.-21 с.

12. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология. Перевод с англ.-М.:2000.-592 с.

13. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия в лечении климактерических расстройств: опыт применения в Украине. // *Актуальные вопросы заместительной гормонотерапии*.-К.-2000.-С.13-15.

14. Хахлова Е.Ю., Воложин А.П., Марков Б.П., Новиков В.Е. Состояние пародонта у больных с гипоестрогенемией в зависимости от выраженности системного остеопороза. // *Стоматология*.-1995.-№2.-С.31-33.

15. Чумакова Ю.Г. Показатели клеточного иммунитета у больных генерализованным пародонтитом в зависимости от степени развития заболевания. // *Вісник стоматології*.-2004.-№1.-С.43-46.

16. Aren G., Gurel N., Yalcin F., Firatli E. Clinical and immunological finding of two siblings in a family with generalized aggressive periodontitis. *J Dent Child (Chic)* 2003;70:3:266-271.

17. Michala Straka. Parodontologia 2000. Cast 3. Etiopatogeneza parodontalnych ochoreni (Prodresdent 5/2000 s.10-14).

18. Nagasawa T., Nitta H., Watanabe H., Ishikawa I. Reduced CD8+ peripheral blood T lymphocytes in rapidly progressive periodontitis. *Arch Oral Biol* 1995;40:7:605-608.

19. Piitt M., Hovenkamp E., Haman D. et al. Phenotypical and functional analysis of T cells in periodontitis // *J. Periodont Res* 2001;36:4:214-220.

20. Judd H., Fournet N. Changes of ovarian hormonal function with aging // *Exp. Gerontol.*-1994.-P.285-298.

21. Zevine J. Geronemus adverse effect associated with the 577- and 585-nanometer pulsed dye laser in the treatment of cutaneous vascular lesions: A study of 500 patients // *Journal of the American Academy of Dermatology*.-1998.-Vol.35.-P.613-617.

Показатели клеточного иммунитета у больных хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от уровня эстрадиолу в плазме крови

О.Н. Кузнецова

У больных хроническим генерализованным пародонтитом 2-й степени тяжести (ХГП) изучались показатели клеточного иммунитета в зависимости от концентрации эстрадиолу в плазме крови. При нормоестрогенемии выявлялось нормальное содержание CD3+ и ИРИ при снижении CD4+ и CD8+. При гипоестрогенемии показатели клеточного иммунитета не отличались от общепринятых, характерных для ХГП. При добавлении в экспериментальную модель мононуклеаров эстрадиолу в группе больных с нормоестрогенемией сохранялись прежние соотношения. При гипоестрогенемии нормализуется CD8+ при прежних соотношениях CD3+, CD4+ и ИРИ. Делается вывод о дозозависимости реакции мононуклеаров на гормональный сигнал зависимости от исходной концентрации эстрадиолу. Рекомендуется использовать полученные данные в разработке новых схем лечения больных ХГП.

Parameters of cellular immunity in chronic generalized parodontitis patients depending on plasma oestradiol concentration

O. Kuznetsova

Chronic generalized patients (CGP) patients were studied parameters of cellular immunity depending on plasma oestradiol level. In normoestrogenemia one revealed normal concentration of CD3+ and index of immune regulation and decreased concentration of CD4+ and CD8+. In hypoeestrogenemia parameters of cellular immunity were as standard as in CGP. After addition of oestradiol in the experimental model of mononuclear cells in normoestrogenemia patients the previous parameters were preserved. In hypoeestrogenemia CD8+ normalize if previous level of CD3+, CD4+ and index of immune regulation. We make the conclusion about dose-dependence of mononuclears reaction to hormonal signal depending on the income oestradiol concentration. We recommend to use obtained data to elaborate new schedules of CGP treatment.