

СОСТОЯНИЕ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ С *CANDIDA*-АССОЦИИРОВАННЫМ ПРОТЕЗНЫМ СТОМАТИТОМ

Мальшев М.Е.^{1,2}, Иорданишвили А.К.³, Мушегян П.А.⁴,
Хабирова Т.Г.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Стоматологическая клиника ООО «АртКласс “СК”», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Возрастные изменения иммунитета слизистой оболочки ротовой полости, включающие в себя снижение содержания в слюне секреторных иммуноглобулинов и противомикробных пептидов, наряду с изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов, чреваты развитием гнойно-воспалительных или аллергических заболеваний ротовой полости. Так, протезный стоматит (ПС), вызываемый *Candida albicans*, наблюдается примерно у 30-70% пользователей зубных протезов. Цель настоящего исследования заключалась в изучении состояния секреторного иммунитета слизистых оболочек ротовой полости у больных с *Candida*-ассоциированным протезным стоматитом.

Обследованы 42 пациента с полными акриловыми зубными протезами в течение не менее 6 месяцев (15 мужчин и 27 женщин) пожилого возраста (61-72 лет). На основании клинических и микробиологических исследований пациенты были разделены на группу с протезным стоматитом ($n = 24$) и группу без ПС ($n = 18$). Исследовали содержание в слюне секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и провоспалительных (интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли- α (TNF α)) и противовоспалительных (рецепторного антагониста интерлейкина-1 (RAIL), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10)) цитокинов и противомикробных пептидов (кателицидина LL-37, лактоферрина и альфадефензинов 1-3 (HNP1-3)).

Уровень sIgA в слюнной жидкости больных с ПС (0,92 (0,80-1,26) г/л) был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у пострадавших без стоматита (1,71 (1,23-2,13) г/л). В группе с развитием ПС наблюдали достоверное повышение в слюне уровня IL-1 β с одновременным снижением концентрации IL-8 по сравнению с другой группой, при отсутствии различий в концентрации TNF α и IL-6. Также отмечено повышение в слюне концентрации IL-10. Показано увеличение в 2 раза концентрации кателицидина LL-37 в слюне больных с ПС при одновременном снижении содержания альфа-дефензинов (HNP 1-3) нейтрофильного происхождения.

Развитие воспаления при протезном стоматите, обусловленном использованием съемных акриловых зубных протезов, ассоциированном с инфекцией *Candida albicans*, характеризуется функциональной

Адрес для переписки:

Мальшев Михаил Евгеньевич
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.
Тел.: 8 (812) 384-46-68.
Факс: 8 (812) 384-46-46.
E-mail: malyshev1972@yandex.ru

Address for correspondence:

Malyshev Mikhail E.
St. Petersburg State University
192242, Russian Federation, St. Petersburg,
Budapestskaya str., 3.
Phone: 7 (812) 384-46-68.
Fax: 7 (812) 384-46-46.
E-mail: malyshev1972@yandex.ru

Образец цитирования:

М.Е. Мальшев, А.К. Иорданишвили, П.А. Мушегян, Т.Г. Хабирова «Состояние секреторного иммунитета полости рта у больных с *Candida*-ассоциированным протезным стоматитом» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 577-584.
doi: 10.15789/1563-0625-SIS-2230

© Мальшев М.Е. и соавт., 2021

For citation:

M.E. Malyshev, A.K. Iordanishvili, P.A. Mushegyan, T.G. Khabirova "Secretory immune status of oral cavity in the patients with *Candida*-associated denture stomatitis", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 577-584.
doi: 10.15789/1563-0625-SIS-2230

DOI: 10.15789/1563-0625-SIS-2230

недостаточностью секреторного иммунитета слизистых ротовой полости, связанной со снижением секреции секреторного иммуноглобулина А и противомикробных пептидов нейтрофильного происхождения. Низкие уровни содержания альфа-дефензинов могут свидетельствовать о снижении функциональной активности нейтрофилов у пожилых людей, что может привести к более высокой восприимчивости к грибковой инфекции слизистых оболочек.

Ключевые слова: секреторный иммунитет, протезный стоматит, слюна, кандида, иммуноглобулин, цитокины, антимикробные белки

SECRETORY IMMUNE STATUS OF ORAL CAVITY IN THE PATIENTS WITH CANDIDA-ASSOCIATED DENTURE STOMATITIS

Malyshev M.E.^{a,b}, Iordanishvili A.K.^c, Mushegyan P.A.^d,
Khabirova T.G.^b

^a St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

^b I. Janelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^c S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

^d Dental Clinic ArtClass SC, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Age-related changes in the oral mucosa immunity, including decreased contents of secretory immunoglobulins and antimicrobial peptides in saliva, along with changed balance of pro- and anti-inflammatory cytokines, care risks for development of purulent-inflammatory or allergic diseases of the oral cavity. For example, denture stomatitis (DS) caused by *Candida albicans* occurs in about 30–70% of denture users. The purpose of this study was to assess the secretory immune state of oral mucous membranes in the patients with *Candida*-associated denture stomatitis. We examined 42 elderly patients (61–72 years old) with one-piece acrylic dentures for at least, 6 months (15 men and 27 women). Based on clinical and microbiological studies, the patients were divided into a group with DS (n = 24) and a group without DS (n = 18). The contents of secretory immunoglobulin A (sIgA) and proinflammatory cytokines was determined, i.e., interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF α), and anti-inflammatory cytokines, e.g., receptor antagonist of interleukin-1 (RAIL), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10), as well as antimicrobial peptides (cathelicidin LL-37, lactoferrin and alphadefensins 1-3 (HNP1-3)). The sIgA levels in the salivary fluid of patients with DS (0.92 (0.80-1.26) g/l) were significantly lower (p < 0.05) than in patients without stomatitis (1.71 (1.23-2,13) g/l). In the group with advanced DS, a significant increase of IL-1 β levels in saliva was observed, along with simultaneous decrease of IL-8 concentrations, compared to the other group, without differences in TNF α and IL-6 concentrations. Increased contents of IL-10 in saliva was also noted. It was shown that the concentrations of cathelicidin LL-37 in saliva of the DS patients was increased two-fold, whereas the contents of neutrophil-derived alpha-defensins (HNP 1-3) was decreased. Conclusions: The development of inflammation in denture stomatitis caused by usage of removable acrylic dentures associated with *Candida albicans* infection is characterized by functional insufficiency of the secretory immunity of the oral mucosa associated with decreased amounts of secretory immunoglobulin A and antimicrobial peptides of neutrophilic origin. Low levels of alpha-defensins may suggest a decrease in the functional activity of neutrophils in the elderly, thus leading to higher susceptibility to fungal infection of oral cavity.

Keywords: secretory immunity, denture stomatitis, saliva, *Candida*, immunoglobulins, cytokines, antimicrobial proteins

Введение

Успехи в сфере здравоохранения привели к увеличению пожилого населения. Во всем мире 810 миллионов человек в возрасте 60 лет и старше, и, по прогнозам, к 2050 году эта цифра увеличится как минимум до двух миллиардов (22% всего

населения мира) [9]. По мере старения населения заболевания полости рта становятся более значимыми с точки зрения их местного и системного воздействия, что может иметь серьезные последствия для оказания медицинской помощи.

Ротовая полость представляет собой сложную среду, которая постоянно подвергается воз-

действию многочисленных условно-патогенных микробов. Их контролирует обширный арсенал иммунных факторов, которые поддерживают здоровую среду полости рта и предотвращают развитие заболеваний. Исследования в данной области ведут к глубокому пониманию причин, патогенеза и реакции хозяина на заболевания полости рта, при этом большая часть исследований сосредоточена на заболеваниях, поражающих зубы, таких как гингивит, пародонтит и кариес. При этом существует очень ограниченное количество исследований заболеваний, связанных с зубными протезами. Основным заболеванием, от которого страдают владельцы зубных протезов, является протезный стоматит (ПС). Имеется в виду воспаление слизистой оболочки полости рта и патологические изменения, связанные с ношением зубных протезов [7]. Этиология ПС связана с множеством факторов, включая плохо подогнанные протезы, вызывающие травмы, и биологические факторы, такие как плохой отток слюны, курение или лечение антибиотиками, а также микробная инфекция [18]. *Candida albicans* обычно считается основным возбудителем ПС, поражающим примерно 30-70% пользователей зубных протезов [18]. *Candida albicans* – грибковый компонент физиологической микрофлоры ротовой полости человека [8]; однако упомянутые выше факторы могут способствовать ее чрезмерному росту и, как следствие, развитию инфекции. *Candida spp.* колонизируют поверхность зубного протеза, образуя коагрегаты с бактериями, создавая сложные микробные сообщества, известные как биопленки.

В последних исследованиях было установлено, что иммунный ответ в ротовой полости постепенно нарушается с возрастом, но с добавлением потери естественных зубов сообщается о еще более быстром снижении защитных реакций хозяина в полости рта [2, 15].

Так, возрастное снижение содержания в слюне иммуноглобулинов, особенно секреторного IgA, тесно связано с развитием гнойно-воспалительных или аллергических заболеваний слизистой ротовой полости [1]. В последние годы было получено факты о роли про- и противовоспалительных цитокинов в процессе формирования воспалительных реакций в полости рта. Такие цитокины, как IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ продуцируются лимфоцитами и макрофагами под влиянием флогенных стимулов, поступающих в ротовую полость. Слюнные железы также синтезируют некоторые цитокины, и, наконец, цитокины вырабатываются эпителием слизистой оболочки, особенно при контакте с микроорганизмами [13].

Также было обнаружено, что в слюне присутствуют противомикробные пептиды (ПМП), включая кателицидин LL-37, гистатины и дефенсины, которые проявляют антимикробные и иммунорегуляторные свойства и защищают поверхность слизистой оболочки от патогенов. Тем не менее еще не было проведено никаких исследований, посвященных изучению ПМП слюны у пользователей зубных протезов и их потенциальной роли в защите от развития воспаления [16].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении состояния секреторного иммунитета слизистых оболочек ротовой полости у больных с *Candida*-ассоциированным протезным стоматитом.

Материалы и методы

В это исследование были включены 42 (15 мужчин и 27 женщин) пациента пожилого возраста (61-71 лет), которые не менее 6 месяцев пользовались полными акриловыми зубными протезами. На основании углубленного стоматологического обследования протезоносителей было выявлено, что 24 (7 мужчин и 17 женщин) имели клинические проявления протезного стоматита, а у 18 (8 мужчин и 10 женщин) слизистая оболочка полости рта, включая протезное ложе, была бледно-розового цвета и плотная, т.е. без признаков ее воспаления. Клиническое обследование позволило разделить обследованных протезоносителей на 2 группы: 1 (24 чел., основная группа), пациенты, входящие в которую, страдали протезным стоматитом, и 2 (18 чел., контрольная группа), в которую вошли протезоносители, не имеющие на слизистой оболочки полости рта признаков протезного стоматита. Путем обследования и коррекции протезов у всех пациентов 1-й группы были исключены такие причины возникновения протезного стоматита, как травматическая, токсическая, аллергическая, а также обусловленная таким физическим фактором, как «эффект медицинской банки», точнее вакуумный эффект, который обычно возникает под базами полных съемных зубных протезов с хорошим замыкающим клапаном. Учитывая, что все пациенты этой группы страдали диффузным микробным протезным стоматитом, возникновению которого способствовал «парниковый» эффект, так как акриловые съемные зубные протезы обладают малой теплопроводностью, что и было подтверждено при микробиологическом исследовании, выявившем присутствие большого количества на слизистой оболочке протезного ложа *Candida albicans*. Микробная этиология протезного стоматита была подтверждена микробиологическим исследованием на присутствие *Candida*

albicans методом ПЦР-диагностики с использованием наборов фирмы «Генлаб» (Россия).

Обследование слизистой оболочки протезного ложа верхней и нижней челюстей у пациентов 1-й (основной) группы исследования выявило типичные для хронического протезного стоматита клинические признаки воспаления слизистой оболочки полости рта, располагающейся под базами полных съемных зубных протезов, главным образом, застойную эритему и отек слизистой оболочки неба, альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти, которые иногда сочетались с субъективными симптомами, такими как дисгевзия или ощущение жжения (2 чел.).

Критерии исключения пациентов из исследования являлось наличие у них острых и хронических воспалительных заболеваний, отличные от ПС, рецидивы опухолевых заболеваний или курсы химиотерапии, проводившиеся менее чем за 5 лет до включения в исследование, а также использование антибиотиков менее чем за 4 недели или противовоспалительных препаратов (стероидов и нестероидов) менее чем за 2 месяца до проведения настоящего исследования.

Таким образом, пациенты обеих групп не различались по возрасту, полу и времени ношения полных съемных акриловых протезов, которые были для обеих групп пациентов изготовлены по общепринятой технологии.

Забор слюны проводили утром с 9:00 до 10:00. Перед сбором слюны пациент полоскал ротовую полость 100 мл теплого, бледно-розового раствора марганцевого кислого калия. После этого в течение последующих 10-15 минут больной собирал слюну в сухую пробирку в количестве около 7 мл. Содержание в слюне секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и провоспалительных (интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли- α (TNF α)) и противовоспалительных (рецепторного антагониста интерлейкина-1 (RAIL), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10)) цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор Бест» (Россия). Оценка содержания в слюне противомикробных пептидов (кателицидина LL-37, лактоферрина и альфадефензинов 1-3 (HNP1-3)) проводили с помощью ИФА-наборов фирмы Nycult Biotech (Нидерланды).

Статистическую обработку проводили с применением программы Statistica for Windows версии 7.0. Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни при отличии от нормального распре-

деления показателей. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Исследование полностью соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Результаты

Результаты исследования показали, что, несмотря на пользование полными акриловыми зубными съемными протезами, пациенты обеих групп существенно различались по показателям секреторного иммунитета полости рта. Так, уровень секреторного IgA, играющего основную роль в местной иммунной защите слизистых оболочек ротовой полости в слюнной жидкости пациентов с протезным стоматитом (0,92 (0,80-1,26) г/л) был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у протезоносителей, не имевших протезного стоматита (1,71 (1,23-2,13) г/л).

Развитие воспаления при *Candida*-ассоциированном протезном стоматите ассоциировано с изменениями уровня цитокинов в слюне пациентов. Дисбаланс в системе цитокинов может привести к развитию неэффективного воспаления и недостаточности регенеративных процессов. Результаты исследования концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) в слюне пациентов приведены в таблице 1.

IL-1 β и TNF α являются главными медиаторами развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа в ответ на внедрение патогена. Однако мы наблюдали достоверное повышение только уровня IL-1 β в группе с развитием ПС по сравнению с другой группой при отсутствии различий в концентрации TNF α . IL-6 в настоящее время считается одним из основных биомаркеров развития воспаления при различных заболеваниях (в том числе в стоматологии), при этом достоверных различий между группами исследуемых больных по уровню IL-6 отмечено не было. При этом мы наблюдали достоверное снижение концентрации IL-8 ($p < 0,05$) у пациентов с развившимся протезным стоматитом по сравнению с группой без стоматита.

Содержание противовоспалительных цитокинов (RAIL, IL-4, IL-10) приведены в таблице 2. Не было отмечено достоверной разницы между группами больных по содержанию в слюне ре-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕЗНЫМ СТОМАТИТОМ

TABLE 1. CONCENTRATION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN SALIVA IN PATIENTS WITH DENTURE STOMATITIS

Группы Groups	IL-1 β (пг/мл) IL-1 β (pg/ml)	IL-6 (пг/мл) IL-6 (pg/ml)	IL-8 (пг/мл) IL-8 (pg/ml)	TNF α (пг/мл) TNF α (pg/ml)
С протезным стоматитом With denture stomatitis n = 24	26,9 (17,5-32,3)*	21,9 (12,5-29,4)	211 (150-316)*	21,8 (15,4-26,5)
Без протезного стоматита Without denture stomatitis n = 18	15,5 (10,5-20,1)	17,5 (11,5-24,5)	413 (190-526)	18,7 (14,3-22,8)

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий между группами пациентов по U-критерию Манна–Уитни.

Note. * $p < 0.05$, the significance of the difference between the groups of patients according to the Mann–Whitney U test.

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕЗНЫМ СТОМАТИТОМ

TABLE 2. CONCENTRATION OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN SALIVA IN PATIENTS WITH DENTURE STOMATITIS

Группы Groups	RAIL (пг/мл) RAIL (pg/ml)	IL-4 (пг/мл) IL-4 (pg/ml)	IL-10 (пг/мл) IL-10 (pg/ml)
С протезным стоматитом With denture stomatitis n = 24	2,9 (1,5-3,4)	8,9 (6,7-10,2)	35,2 (20,1-42,5)*
Без протезного стоматита Without denture stomatitis n = 18	2,5 (1,4-3,1)	7,5 (5,5-12,3)	15,6 (9,8-23,1)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОТИВОВОМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В СЛЮНЕ У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕЗНЫМ СТОМАТИТОМ

TABLE 3. CONCENTRATION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN SALIVA IN PATIENTS WITH DENTURE STOMATITIS

Группы Groups	Кателицидин LL-37 (нг/мл) Catalycidin LL-37 (ng/ml)	Лактоферрин (нг/мл) Lactoferrin (ng/ml)	HNP 1-3 (нг/мл) HNP 1-3 (ng/ml)
С протезным стоматитом With denture stomatitis n = 24	60,5* (37,5-71,9)	42,4 (21,3-75,1)	21,2* (10,2-33,4)
Без протезного стоматита Without denture stomatitis n = 18	31,5 (17,7-40,8)	40,9 (8,7-60,2)	30,7 (18,1-37,1)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

цепторного антагониста IL-1, а также IL-4. В то же время мы наблюдали достоверное повышение в слюне основного противовоспалительного цитокина IL-10 ($p < 0,05$) в группе больных с ПС.

Для оценки антимикробного потенциала слюны у пожилых пациентов был выбран ряд противомикробных пептидов, которые обычно

связаны с полостью рта (табл. 3). Уровни каждого ПМП в слюнной жидкости сравнивали в группах с наличием ПС и без него, и только кателицидин LL-37 показал значительно повышенные уровни у пациентов с ПС (в среднем в 2 раза) ($p < 0,05$). Концентрация лактоферрина не показала статистически значимых различий между группами.

Важно отметить, что содержание альфа-дефензинов 1-3 (HNP 1-3) в группе без протезного стоматита было достоверно выше, чем в группе с ПС.

Обсуждение

Протезный стоматит (ПС) — это заболевание слизистой оболочки, поражающее некоторых пациентов, которые пользуются зубными протезами, главным образом съемными акриловыми протезами [7]. Его возникновению и прогрессированию способствует сочетание грибковых и бактериальных инфекций, однако именно *C. albicans* проявляет тенденцию к адгезии к зубным протезам с прогрессированием колонизации до 78% [17].

Наличие в полости рта различных видов *Candida* варьирует от 20% до 50% в здоровой популяции. Поскольку рост на поверхности является естественной частью образа жизни грибов, можно ожидать, что *Candida* колонизирует зубные протезы. Существует множество доказательств того, что *Candida* может прикрепляться к протезам из акриловой смолы. Это первый шаг, который может привести к развитию инфекционного процесса и в конечном итоге может привести к стоматиту зубных протезов прилегающей слизистой различной степени. *Candida* прилипает непосредственно или через слой зубного налета к основе протеза (полиметилметакрилат — РММА) [12].

Роль слюны человека в процессе адгезии *Candida* остается спорным. Так, с одной стороны, слюна проявляет физический очищающий эффект, а врожденные защитные молекулы, включая лизоцим, гистатин, лактоферрин, кальпротектин и IgA, взаимодействуют с видами *Candida*, тем самым уменьшая прилипание и колонизацию поверхностей полости рта [4]. С другой стороны, сообщалось, что другие компоненты цельной слюны, включая муцины и богатые пролином белки, адсорбируются на *C. albicans*, тем самым облегчая прилипание к акриловым смолам, покрытым слюной [4]. Однако исследования, касающиеся влияния цельной слюны на адгезию *Candida*, противоречат друг другу, и в литературе нет единого мнения.

Слюнный sIgA в большом количестве вырабатывается слюнными железами, секретируется в слюнную жидкость и играет многостороннюю роль в иммунитете слизистой оболочки. В отличие от других антител, когда бактерии опсонизируются и выводятся за счет Fc-опосредованного иммуноглобулином поглощения макрофагами и нейтрофилами, sIgA функционирует посредством иммунного исключения путем связывания и агрегации микроорганизмов в слюне, которые затем выводятся при глотании [19]. Кроме того,

sIgA ингибирует адгезию *C. albicans* к полистиролу, связывая маннопротеины клеточной стенки грибов, и снижает адгезию *C. albicans* к эпителиальным клеткам *in vitro*. Данная гипотеза подтверждается данными нашего исследования о резком снижении уровня sIgA у больных с протезным стоматитом.

Распознавание *Candida* иммунокомпетентными клетками приводит к активации профиля провоспалительного ответа. Для миелоидных клеток этот профиль включает высвобождение IL-12, IL-1 α , IL-1 β и TNF α вместе с другими провоспалительными цитокинами [14]. Основные провоспалительные цитокины (TNF α и IL-1 β), продуцируемые клетками моноцитарно-макрофагального ряда, инициируют острую воспалительную реакцию хозяина, способствуют повышению экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, стимулируют продукцию хемокинов соединительной тканью и эндотелиальными клетками, а кроме того, способствуют разрушению тканей пародонта, активируя остеокласты, ответственные за резорбцию кости. В нашем исследовании мы отметили повышение уровня IL-1 β у больных с ПС при отсутствии различий в концентрации TNF α . В недавних исследованиях было показано, что противогрибковая активность нейтрофилов человека независимо усиливается иммунным IFN α и TNF. В присутствии субоптимальных уровней IFN α TNF действует синергетически, увеличивая эффекторную функцию нейтрофилов. Гранулоциты также могут убивать мицелиальные элементы *Candida*, а их способность связывать и генерировать микробицидные окислители увеличивается за счет опсонов сыворотки [3]. IL-8 является основным хемоаттрактантом для нейтрофилов к очагу воспаления, впоследствии индуцируя нейтрофил-зависимую защиту слизистой оболочки против *C. albicans* [6]. Однако в нашем исследовании уровни IL-8 у больных с ПС были достоверно ниже, чем в группе сравнения. Нейтрофилы считаются важными противогрибковыми клетками; они рано попадают в очаги инфекции и способны уничтожить патоген как за счет фагоцитоза, так и за счет продукции активных форм кислорода. Их роль в таких инфекциях очевидна, поскольку нейтропения связана с системным кандидозом. Учитывая этот контекст, количественные или качественные изменения нейтрофилов могут привести к более высокой восприимчивости к стоматиту зубных протезов. Более того, среди иммунологических изменений, наблюдаемых при старении, нейтрофилы становятся функционально неполноценными, особенно при заражении инфекционными агентами [6].

Также в ходе настоящего исследования, у больных с протезным стоматитом мы обнаружили достоверное повышение в слюне основного противовоспалительного цитокина – IL-10 ($p < 0,05$). IL-10 ингибирует синтез провоспалительных цитокинов и реактивных форм кислорода макрофагами и моноцитами, также снижая активность клеточного иммунитета, что может приводить к дисбалансу местного иммунного ответа.

Эпителий ротовой полости и слюна являются важнейшими защитными системами ротовой полости. Эти две системы защиты не действуют как механизмы пассивной защиты, но обе они содержат несколько типов антимикробных пептидов, включая гистатины, дефенсины и кателицидин [10].

Противомикробные пептиды – это небольшие катионные пептиды с широким спектром антимикробной активности. Сложная смесь из более чем 45 антимикробных белков и пептидов обнаруживается в жидкостях ротовой полости; из них 13 активируются при пародонтозе, а 11 – подавляются. Дефенсины и кателицидин LL-37 относятся к ключевым компонентам антимикробной защиты слизистой оболочки. Дефенсины делятся на подсемейства α - и β -дефенсинов. Четыре типа α -дефенсинов [нейтрофильный пептид человека (HNP) 1-4] обнаруживаются преимущественно в нейтрофилах, тогда как β -дефенсины человека (hBD) в основном продуцируются эпителиальными клетками [5, 11]. Единственный человеческий кателицидин, hCAP18/LL-37, был первоначально идентифицирован в нейтрофилах, инфильтрирующих в ротовую полость, а потом найден в слюнных железах и эпителии десен [2].

Также было показано, что активность лактоферрина (железосвязывающий белок, повсеместно присутствующий во всех экзокринных секретах человека, также продуцируемый нейтрофилами в месте инфекции) способствует уменьшению роста грибов, задерживая важные питательные вещества из *C. albicans* [19].

Считается, что инфекция и воспаление пародонта влияют на экспрессию каждого анти-

микробного пептида [11]. В нашем исследовании мы отмечали повышение уровня кателицидина LL-37 в слюне больных с ПС. LL-37 действует как хемоаттрактант и вызывает приток нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток к месту воспаления. Некоторые исследователи полагают, что он действует как «тревожный сигнал», а не как противомикробное средство, усиливая иммунный ответ, приводящий к активации антиген-презентирующих клеток [20]. При этом уровни альфа-дефензинов (HNP 1-3) у больных с протезным стоматитом были достоверно ниже показателей группы сравнения. HNP 1-3, являются уникальными для нейтрофилов и составляют около 99% от общего содержания дефензинов в этих клетках. Активация нейтрофилов приводит к быстрому высвобождению дефензинов. Таким образом, только один тип клеток, нейтрофилы, могут быть источником HNP1-3, измеряемого в плазме и других жидкостях организма. Таким образом, низкие уровни содержания альфа-дефензинов могут свидетельствовать о снижении функциональной активности нейтрофилов у пожилых людей с кандидозной инфекцией, что может привести к более высокой восприимчивости к протезному стоматиту.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что развитие воспаления при протезном стоматите, обусловленном использованием съемных акриловых зубных протезов, ассоциированном с инфекцией *Candida albicans*, характеризуется функциональной недостаточностью секреторного иммунитета слизистых ротовой полости, связанной со снижением секреции секреторного иммуноглобулина А и противомикробных пептидов нейтрофильного происхождения, что необходимо учитывать при разработке методов первичной и вторичной профилактики протезного стоматита у лиц, пользующихся съемными акриловыми зубными протезами.

Список литературы / References

1. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Иммунные показатели слюны у лиц разного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Успехи геронтологии, 2015. Т. 28, № 2. С. 294-298. [Malyshev M.E., Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K. Immune parameters of saliva in persons of different age residing in St. Petersburg and Leningrad region. *Uspekhi Gerontologii = Advances in Gerontology*, 2015, Vol. 28, no. 2, pp. 294-298. (In Russ.)]
2. Davidopoulou S., Diza E., Sakellari D., Menexes G., Kalfas S. Salivary concentration of free LL-37 in edentulism, chronic periodontitis and healthy periodontium. *Arch. Oral. Biol.*, 2013, Vol. 58, no. 8, pp. 930-934.
3. Dineshshankar J., Sivakumar M., Karthikeyan M., Udayakumar P., Shanmugam K.T., Kesavan G. Immunology of oral candidiasis. *J. Pharm. Bioall. Sci.*, 2014, Vol. 6, no. 1, pp. S9-S12.
4. Dodds M.W., Johnson D.A., Yeh C.K. Health benefits of saliva: a review. *J. Dent.*, 2005, Vol. 33, no. 3, pp. 223-233.

5. Ganz T., Selsted M.E., Szklarek D., Harwig S.S., Daher K., Bainton D.F., Lehrer R.I. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J. Clin. Invest.*, 1985, Vol. 76, pp. 1427-1435.
6. Gasparoto T.H., Vieira N.A., Porto V.C., Campanelli A.P., Lara V.S. Ageing exacerbates damage of systemic and salivary neutrophils from patients presenting Candida-related denture stomatitis. *Immun. Ageing*, 2009, Vol. 28, no. 6, 3. doi: 10.1186/1742-4933-6-3.
7. Gendreau L., Loewy Z.G. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J. Prosthodont.*, 2011, Vol. 20, no. 4, pp. 251-260.
8. Ghannoum M.A., Jurevic R.J., Mukherjee P.K., Cui F., Sikaroodi M., Naqvi A., Gillevet P.M. Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathog.*, 2010, Vol. 6, no. 1, e1000713. doi: 10.1371/journal.ppat.1000713.
9. Griffin S.O., Jones J.A., Brunson D., Griffin P.M., Bailey W.D. Burden of oral disease among older adults and implications for public health priorities. *Am. J. Public Health*, 2012, Vol. 102, no. 3, pp. 411-418.
10. Güncü G.N., Yilmaz D., Könönen E., Gürsoy U.K. Salivary antimicrobial peptides in early detection of periodontitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2015, Vol. 24, no. 5, 99. doi: 10.3389/fcimb.2015.00099.
11. Gürsoy U.K., Könönen E. Understanding the roles of gingival beta-defensins. *J. Oral. Microbiol.*, 2012, Vol. 4, 1527. doi: 10.3402/jom.v4i0.15127.
12. Maciąg J., Osmenda G., Nowakowski D., Wilk G., Maciąg A., Mikołajczyk T., Nosalski R., Sagan A., Filip M., Drózd M., Loster J., Guzik T.J., Cześnikiewicz-Guzik M. Denture-related stomatitis is associated with endothelial dysfunction. *Biomed. Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, 474016. doi: 10.1155/2014/474016.
13. Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid. *Dent. Clin. North Am.*, 2011, Vol. 55, no. 1, pp. 159-178.
14. Moyes D.L., Naglik J.R. Mucosal immunity and *Candida albicans* infection. *Clin. Dev. Immunol.*, 2011, Vol. 2011, 346307. doi: 10.1155/2011/346307.
15. Muller L., Pawelec G. Aging and immunity – impact of behavioral intervention. *Brain Behav. Immun.*, 2014, Vol. 39, pp. 8-22.
16. O'Donnell L.E., Robertson D., Nile C.J., Cross L.J., Riggio M., Sherriff A., Bradshaw D., Lambert M., Malcolm J., Buijs M.J., Zaura E., Crielaard W., Brandt B.W., Ramage G. The oral microbiome of denture wearers is influenced by levels of natural dentition. *PLoS One*, 2015, Vol. 14, no. 10 (9), e0137717. doi: 10.1371/journal.pone.0137717.
17. Pereira-Cenci T., Del Bel Cury A.A., Crielaard W., Ten Cate J.M. Development of Candida-associated denture stomatitis: new insights. *J. Appl. Oral Sci.*, 2008, Vol. 16, no. 2, pp. 86-94.
18. Salerno C., Pascale M., Contaldo M., Esposito V., Busciolano M., Milillo L., et al. Candida-associated denture stomatitis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, 2011, Vol. 16, no. 2, pp. e139-e143.
19. Salvatori O., Puri S., Tati S., Edgerton M. Innate immunity and saliva in *Candida albicans*-mediated oral diseases. *J. Dent. Res.*, 2016, Vol. 95, no. 4, pp. 365-371.
20. Zhang L., Henson B.S., Camargo P.M., Wong D.T. (2009). The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontol*, 2000, 2009, Vol. 2000, no. 51, pp. 25-37.

Авторы:

Мальшев М.Е. — д.б.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Иорданишвили А.К. — д.м.н., профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ; Санкт-Петербург, Россия

Мушегян П.А. — врач стоматолог-терапевт, стоматолог-ортопед, стоматологическая клиника ООО «АртКласс «СК»», Санкт-Петербург, Россия

Хабирова Т.Г. — заведующая лабораторией иммунологии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Malyshev M.E., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Stomatology, St. Petersburg State University; Head, City Laboratory of Immunogenetics and Serodiagnostics, I. Janelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Iordanishvili A.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Stomatology, S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

Mushegyan P.A., Dental Therapist, Orthodontist, Dental Clinic ArtClass SC, St. Petersburg, Russian Federation

Khabirova T.G., Head, Laboratory of Immunology, I. Janelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 09.03.2021

Отправлена на доработку 20.04.2021

Принята к печати 21.04.2021

Received 09.03.2021

Revision received 20.04.2021

Accepted 21.04.2021