

# НАРУШЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ РАЗВИТИИ АФТОЗНОГО СТОМАТИТА

## Ахмедова М.

*Ахмедова Малика - клинический ординатор,  
кафедра терапевтической стоматологии,  
Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухара, Республика Узбекистан*

**Аннотация:** нарушения эндотелиальной функции при ХРАС имеют системный характер. В этой связи выявление нарушений адгезионных свойств сосудистой стенки при развитии ХРАС представляет значительный научный и практический интерес. Изучение содержания растворимых молекул клеточной адгезии и миграции лейкоцитов в сыворотке крови больных ХРАС позволит значительно расширить представления о патогенезе, возможности диагностики, улучшить профилактику и лечение данного заболевания.

**Ключевые слова:** стоматит, адгезия и миграция лейкоцитов, диагностика, профилактика.

**Актуальность.** Современная концепция патогенеза афтозного стоматита основывается на результатах взаимодействия факторов генетической предрасположенности и различных триггерных агентов (инфекционных, иммунологических, аллергических, пищевых). Итогом этого является активация иммуновоспалительных процессов, протекающих в слизистой оболочке ротовой полости (СОПР) с вовлечением в них про- и противовоспалительных цитокинов, факторов адгезии и т. д. В очагах поражения СОПР отмечается накопление активированных Т лимфоцитов и макрофагов, что приводит к инициации синтеза медиаторов, усиливающих воспаление [1-5, 9, 12, 30]. После первого цитокинового ответа происходит активация каскада реакций, приводящих к преимущественному усиленному синтезу фактора некроза опухоли, альфа (ФНО  $\alpha$ ) и провоспалительных цитокинов, что приводит к патологической иммуновоспалительной реакции [6-11, 26, 31]. Важную роль в реализации иммуноопосредованных этапов воспаления играют молекулы адгезии, основная функция которых состоит в поддержании межклеточных взаимодействий, миграции клеток в очаг воспаления, инициации иммунного ответа. Выделяют 3 основных семейства адгезивных молекул: селектины, интегрины, иммуноглобулины [15-19, 21, 28, 29]. Селектины экспрессируются на мембранах лейкоцитов (L-селектины), тромбоцитов (P-селектины) и эндотелиоцитов (P- и E-селектины). Интегрины экспрессируются на мембранах лейкоцитов, эндотелиальных клетках и обеспечивают адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия и белкам экстрацеллюлярного матрикса - фибронектину, коллагену, ламинину, витронектину. Экспрессия молекул клеточной адгезии индуцируется провоспалительными цитокинами (в частности, ИЛ 1, 6, 8, ФНО  $\alpha$ , ИФН  $\gamma$ ), свободными радикалами, липополисахаридами, лейкотриенами, гистамином, тромбином, компонентами комплемента и многими другими факторами [22-26].

С помощью молекулы адгезии (интегрин (sVCAM-1) и се- лектинов (P-, E-, L-) происходит миграция лейкоцитов в очаг воспаления и образуется воспалительный инфильтрат: адгезия (прилипание) к эндотелию сосудов в очаге воспаления; проникновение через эпителий; перемещение в направлении очага воспаления под влиянием хемотаксиса.

Вышеизложенные данные о роли растворимых форм адгезивных молекул изучены при некоторых патологических состояниях. В то же время сообщения о проведении аналогичных исследований в стоматологической практике отсутствуют.

**Цель настоящего исследования:** изучить содержание растворимых молекул клеточной адгезии, опосредующих начальный и заключительный этап миграции лейкоцитов в очаг воспаления (sP-селектина и sVCAM-1), а также некоторых ранее не исследованных факторов, связанных с их уровнем, в сыворотке крови больных ХРАС.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 48 пациентов в возрасте от 20 до 55 лет средний возраст- $35,6 \pm 3,0$  (M $\pm$ o). Средняя длительность заболевания составила от  $5,5 \pm 3,4$  лет. страдающих хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (ХРАС). Диагноз ставили на основании комплексного обследования, включавшего изучение стоматологического статуса и иммунологического тестирования всех пациентов с обострением заболевания.

Определение содержания растворимых молекул адгезии sP-селектина и sVCAM-1 в сыворотке крови и концентрацию неоптерина осуществляли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем «БиоХимМак» (Россия). Параллельно был изучен цитокиновый статус, включавший оценку содержания ФНО - $\alpha$  на иммуноферментной анализаторе «COBAS» фирмы ROSH используя тест наборы этой же фирмы. Анализ данных выполняли с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA v. 6.0» для Windows XP. Описательная статистика признака включала среднюю арифметическую (M), минимальное и максимальное значение, медиану (Me) и интерквартильный размах [Q25-Q75]. При сравнении полученных результатов использовали тест Манна-Уитни ввиду

несоответствия анализируемых данных закону нормального распределения. Взаимосвязи между признаками изучали методом корреляционного анализа Спирмена (R). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследований и их обсуждение.** В клинко-лабораторных анализах крови у обследуемых пациентов с ХРАС сохранялись: ускоренное СОЭ  $13 \pm 6,13$ , мм/час, лейкоцитоз  $8,93 \pm 1,21$  тыс., СРБ  $15,02 \pm 7,87$  мг/л. палочкоядерный сдвиг  $9,89 \pm 2,38\%$ . Анализ результатов исследований, представленной в таблице 1 указывали на увеличение концентрации растворимых молекул адгезии sP-селектина и sVCAM-1, неоптерина и ФНО в сыворотке крови у пациентов с ХРАС.

Таблица 1. Содержание sP-селектина, sVCAM-1, неоптерина и ФНО а в сыворотки крови у больных с ХРАС

Показатели	Здоровые лица n =14	Больные с ХРАС n = 48
Содержание sVCAM-1 нг/мл	9,71± 0,69	24,56± 1,57*
Содержание sP-селектина нг/мл	5,89± 0,81	13,29± 1,43*
Содержание неоптерина нмоль/мл	4,96± 0,37	8,17± 0,72*
Содержание ФНОа пг/мл	43,16± 3,52	81,73± 7,65*

Примечание: \*- достоверность различий  $P < 0,05$ .

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ХРАС повышенное содержание растворимых молекул адгезии может оказывать влияние на процесс движения лейкоцитов вдоль сосудистого русла, а затем и непосредственно через сосудистую стенку в ткани (очаг воспаления) для реализации своего эффекторного потенциала. Подтверждением вышесказанного следует считать и усиления у больных с ХРАС респираторного «взрыва» нейтрофильных гранулоцитов, количество которых повышается. Важнейшую роль в продукции мембранных антигенов играют про воспалительный цитокин ФНО а, который секретируются в очаге воспаления и обеспечивают экспрессию адгезивных молекул, тем самым опосредуя миграцию эффекторных клеток через сосудистую стенку и инфильтрацию ими тканей. В связи с этим представляло интерес попытаться обнаружить взаимосвязь последовательности адгезивных реакций. Определенная последовательность эмиграции лейкоцитов обусловлена тем, что экспрессия различных адгезивных молекул происходит не одновременно. Вначале под влиянием медиаторов воспаления экспрессируются селектины. Уже в первые минуты действия на сосудистую стенку гистамина, тромбина, эндотоксинов бактерий (липополисахаридов, ЛПС; lipopolysaccharide, LPS), фосфолипидного ФАТ (platelet activation factor, PAF) происходит перераспределение P-селектина из его внутриклеточного депо - гранул эндотелиальных клеток (тельца Weibel-Palade) - на поверхность плазматической мембраны. Через 1-2 ч под влиянием фрагментов комплемента (C5a, Bb), лейкотриена B4, ФНО-а экспрессируются L-селектины лейкоцитов, а в результате действия ЛПС бактерий, ИЛ-1, ФНО-а, ФНО-β, ИЛ-8 и других цитокинов - E-селектины, а также их лиганды. Интегрины, белки суперсемейства иммуноглобулинов и адрессины появляются на мембранах лейкоцитов и эндотелиоцитов намного позже. В связи с этим максимальная скорость выхода нейтрофилов приходится на первые 2 ч и значительно снижается через 4-6 ч. Эмиграция моноцитов начинается вместе с нейтрофилами, но достигает максимума через 16-24 ч.

Взаимодействие селектинов с их олигосахаридными лигандами не очень крепкое (низкоаффинное) и легко разрушается током крови (обратимая адгезия). Селектины притягивают лейкоциты к сосудистой стенке и на некоторое время удерживают их, отпускают и снова прикрепляют, что создает эффект катания вдоль сосудистой стенки (rolling). Активация интегринов сопровождается экспрессией на поверхности эндотелиоцитов под влиянием ФНО адгезивных молекул суперсемейства иммуноглобулинов. Все это обеспечивает крепкую связь лейкоцитов с сосудистой стенкой, распластывание их на поверхности эндотелия (необратимая адгезия), вследствие чего они проникают через расширенные промежутки между эндотелиальными клетками капилляров и венул (эмиграция лейкоцитов). При этом нейтрофилы и моноциты протискиваются между эндотелиальными клетками амeboобразно, выпуская псевдоподии и выделяя коллагеназу и эластазу, что приводит к образованию отверстий в базальной мембране. Таким образом, роль макрофагов заключается главным образом в обезвреживании клеток, в которых паразитируют вирусы, некоторые бактерии и грибы, а также в очищении очага воспаления от погибших клеток, в том числе нейтрофилов, и образовании противовоспалительных медиаторов, разрушающих (арилсульфатаза, гистаминаза, кининаза и т. п.) или нейтрализующих (гепарин, хондроитинсульфат, ингибиторы протеиназ, антифосфолипазы, антиоксиданты, полиамины, липоксины, ИЛ-10, гистамин посредством H2-рецепторов) медиаторы воспаления.

Таким образом, молекулы адгезии селектины, интегрины, неоптерин и ФНО являются современными маркерами воспаления СОПР при ХРАС и могут служить критериями прогноза тяжести и течения заболевания.

### Список литературы

1. *Авезова С.М.* Особенности протекания процессов в полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите с применением фитосодержащих средств для полостирта// Тиббиётда янги кун, 2020. № 2/1(30/1). С. 194-196.
2. *Даминова Ш.Б., Казакова Н.Н.* Состояние физико-химических свойства ротовой жидкости у детей при ревматизме // Вестник врача. Самарканд, 2020. № 2. С. 32-35.
3. *Даминова Ш.Б., Казакова Н.Н.* (2020). Современные состояния проблемы кариеса зубов у детей больных с ревматизмом. Евразийский вестник педиатрии. Санкт Петербург. (1). 149-154.
4. *Ибрагимова Ф.И., Жуматов У.Ж.* Особенности течения аллергических стоматитов у рабочих производства синтетических моющих и чистящих средств // Республиканская научно-практическая VII - конференция «Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний». Ташкент, 2015. С. 30-32.
5. *Иноятов А.Ш., Камалова М.К.* Современные методы лечения хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей // Молодежь, Наука, Медицина. Материалы 64-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. Россия, 2018. С. 519-522.
6. *Камалова М.К.* Болаларда сурункали қайталанувчи герпетик стоматитнинг даво самараси прогнози ва касалликнинг оғирлик даражасини математик модел тузилиши // Биомедицина ва амалиёт журнали, 2018. № 3. Б. 25-29.
7. *Камалова М.К.* Интегральные характеристики оценки степени тяжести и прогноза эффективности методов лечения хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей // Проблемы медицины и биологии. Международный научный журнал. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине». Самарканд, 2018. № 4,1 (105). С. 61.
8. *Камалова М.К.* К вопросу лечения хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей // Специализированная медицинская помощь, оказываемая детям в регионах республики Узбекистан: результаты и перспективы Материалы республиканской научно-практической конференции. Ташкент, 2018. С. 23-24.
9. *Камалова М.К., Камилова С.Р.* Особенности комплексного лечения хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей с посредством магнитно-инфракрасно-лазерного излучения // «Дни молодых учёных». Научно-практическая конференция. Ташкент, 2018. С. 155-159.
10. *Камалова М.К.* Лечение хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей// Проблемы медицины и биологии. Международный научный журнал. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Паразитарные и инфекционные болезни в краевой патологии Центрально-Азиатского региона». Самарканд, 2018. № 3.1 (103). С. 45.
11. *Камилов Х.П., Камалова М.К.* Повышение эффективности комплексного лечения острого герпетического стоматита у детей // Norwegian journal of the international science international scientific journal, 2017. № 10. С. 35-37.
12. *Камилов Х.П., Камалова М.К.* Распространенность хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей, проживающих в г. Бухара // «Дни молодых учёных». Научно-практическая конференция, 2018. С. 153-155.
13. *Камилов Х.П., Камалова М.К.* Современные подходы в лечении хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей // «Достижения науки и образования» Международный научный журнал, 2018. №3 (25). С. 46 - 48.
14. *Хабибова Н.Н.* Аралашган сўлакнинг биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларини қўллаш йўли билан сурункали рецидив афтоз стоматитни эрта ташхислаш учун дастур // Гувохнома, 2019. 25.05. № DGU 06506.
15. *Хабибова Н.Н.* Включение пробиотиков в комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Методические рекомендации. Бухара, 2019. С. 29.
16. *Хабибова Н.Н.* Динамическая оценка стоматологического статуса пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом/ / Медицинские новости, 2019. № 11. С. 65-67.
17. *Хабибова Н.Н.* Клинико-биохимические особенности течения псевдоаллергических вариантов хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Проблемы биологии и медицины, 2018. № 4 (104). С. 220-222.
18. *Хабибова Н.Н.* Комплексное лечение хронического рецидивирующего афтозного стоматита у взрослых // Актуальные проблемы стоматологии, 2019. С. 12.
19. *Хабибова Н.Н.* Новый подход к диагностике, прогнозированию исхода лечения хронического рецидивирующим афтозном стоматитом // Методические рекомендации. Бухара, 2019. С. 28.

20. *Шуринова Х.Х., Хабیبова Н.Н.* Тана вазнининг ортиши пародонт тўқимаси касалликлари ривожланишига таъсир қилувчи омил сифатида // Тиббиётда янги кун, 2020. № 2. Б. 463-465.
21. *Kamalova M.Q.* Efficiency of laser therapy in the treatment of chronic recurrent herpetic stomatitis in children // Linternational correspondence scientific and practical conference «International scientific review of the problems and prospects of modern science and education», 2018. P. 82-84.
22. *Kazakova N.N.* Prevention of caries of the chewing surface molars in children with rheumatism // International Conference On Innovation Perspectives, Psychology And Social Studies. India, 2020. P. 185-188.
23. *Khabibova N.N.* Changes in biochemical and immunological indicators mixed saliva of patients with chronic recurrent aphthous stomatitis // European journal of pharmaceutical and medical research, 2018. (5) 11. P. 143-145.
24. *Khabibova N.N.* Characteristic features of free-radical processes and antioxidant protection in the oral cavity during chronic recurrent aphthous stomatitis // European Science Review, 2018. P. 191-193.
25. *Khabibova N.N.* Characteristic features of the biochemical indicators of mixed saliva in patients with chronic recurrent aphthosis stomatitis // Global Science Research Journals, 2019. Vol. 7 (8). P. 521-526.
26. *Khabibova N.N.* Clinical characteristics of patients with recurrent aphthous stomatitis // Annals of international medical and dental research, 2019. Vol. 5. Issue 5. P. 64-66.
27. *Khabibova N.N.* The importance of adhesive molecules in the development of aftosis stomatitis // New day in medicine, 2019. № 4. P. 45-50.
28. *Khabibova N.N., Akhmadaliev N.N.* Diagnosis and prognosis of chronic recurrent aphthous stomatitis // 4th international eduindex multidiciplinary conference 2019. Special issue Europen Journal of Business and socal Sciences, 2019. June. P. 52.
29. *Taylakova D.I., Kambarova Sh.A.* “Analysis of medical anamnesis data and secondary prevention of systemic hypoplasia of dental hard tssues in children» // Central Asian Journal of Medicine Recommended Citation, 2020. P. 81-98.
30. *Kazakova N.N.* (2020). Dental status inpatients with inflammatory disease sof the joints. In Актуальные вызовы современной науки» XVIII Международная научная конференция. Переяславль. С. 57-58).
31. *Kazakova N.N.* (2020). Prevention of caries of the chewing surface molars in children with rheumatism. International Engineering Journal For Research & Development. 5(ICIPPS). 3-3.