

ЛЕКЦИЯ 2

ФАКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Полутова Н.В., Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: polutovanat@mail.ru

Местный иммунитет слизистой оболочки рта

Резистентность слизистой оболочки рта обеспечивается комплексом клеточных и гуморальных механизмов защиты. Как известно, в полости рта обитает около 200 представителей различных микроорганизмов, среди которых есть и патогенные. В микробных биоценозах преобладает грамположительная микрофлора. При электронно-микроскопическом изучении микробной биопленки выявлены следующие изменения ее состава в различные сроки формирования: в однодневных микробных биопленках преобладают кокки, в трехдневных – кокки и палочки, в пятидневных наряду с кокками и палочками появляются подвижные формы – спирохеты, образуются микробные комплексы. Максимальная концентрация микроорганизмов в 1 мл слюны здорового человека соответствует 10⁷ для факультативных видов и 10⁸ для анаэробов. Различают постоянную – резидентную флору ротовой области и случайную – транзитную. В состав постоянной флоры входят бактерии, грибы, спирохеты, простейшие и вирусы, преобладают стрептококки альфа- и гамма-типов, вейлонеллы и актиномицеты. Непостоянная флора включает в себя микроорганизмы, обитающие в дистальном отделе тонкого и толстого кишечника, в частности бактерии группы кишечной палочки, энтерококки, бактерии протей, клостридии и др. Обильному размножению микрофлоры способствуют оптимальная температура полости рта, обилие влаги, органических веществ, близкая к нейтральной реакция среды. Однако бесконечного размножения микроорганизмов не происходит в связи с наличием в ротовой полости разнообразных механизмов неспецифической резистентности и специфической иммунологической защиты [1, 2, 3, 8, 10].

Говоря о неспецифических механизмах резистентности, необходимо отметить роль слизи, которая препятствует прикреплению бактерий к эпителиальным клеткам, способствует удалению возбудителей из ротовой полости с помощью движения ресничек эпителия в процессе кашля, чихания [1, 2, 3, 5, 7, 8, 10].

Количество микроорганизмов ротовой полости зависит и от интенсивности слущивания эпителия слизистой С адсорбированными на нем микробными клетками, смывания и проглатывания микробов со слюной, поэтому ограничение слюноотделения, нарушения жевания и глотания способствуют увеличению микрофлоры ротовой полости.

Важная роль в регуляции микрофлоры рта отводится микробному антагонизму: зеленящие и негемолитические стрептококки, преобладающие в полости рта, являются основными антагонистами случайной микрофлоры [1, 2, 3, 8, 10].

Мощными факторами селекции микроорганизмов являются рН среды, температура ротовой полости, наличие питательных веществ.

Однако важнейшими факторами защиты ротовой полости от бактериальной микрофлоры являются такие бактерицидные компоненты слюны, как лизоцим, лактоферрин, миелопероксидаза, опсонины, лейкины, иммуноглобулины. К клеточным факторам защиты полости рта относятся нейтрофилы и лимфоциты, а также моноциты. Установлено, что в полость рта эмигрирует ежедневно до 250 000 лейкоцитов в основном через зубодесневую борозду. При этом до 97% клеток приходится на нейтрофилы, 1–2% – на лимфоциты, 2–3% – на моноциты. Такое же соотношение лейкоцитов имеет место в десневой жидкости пародонтальных карманов. Основной, но далеко не единственной функцией нейтрофилов и макрофагов является фагоцитоз. В первичных азурофильных гранулах нейтрофилов содержатся лизосомальные гидролитические ферменты, миелопероксидаза, лизоцим, катионные белки. Вторичные гранулы зрелых нейтрофилов включают лактоферрин, лизоцим, фосфатазу, третичные гранулы содержат кислые гидролазы. Помимо указанных соединений на фоне антигенной стимуляции нейтрофилы могут освобождать в окружающую среду вновь синтезированные биологически активные соединения – эндопирогены, индуцирующие развитие лихорадки, а также свободные радикалы с выраженной бактерицидной активностью. Нейтрофилы обе-

спечивают в основном защиту от пиогенных бактерий [1, 2, 3, 5, 7, 8, 10].

Макрофаги ротовой полости также обеспечивают антибактериальную защиту в основном за счет фагоцитоза, а также, подобно макрофагам других органов и тканей, обладают способностью продуцировать группу биологически активных соединений, известных под названием монокины. Группа монокинов включает в себя провоспалительные цитокины интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, колоние-стимулирующие факторы, С1 С2, С3, С4, С5 – компоненты комплемента, интерферон, а также лизоцим, активатор плазминогена, а2-макроглобулин, фактор лизиса опухолевых клеток, пропердин, фактор активации фибробластов, простагландины Е2, тромбосан – А2, лейкотриены. На поверхности макрофагов и нейтрофилов имеются рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов и к С3, с помощью которых осуществляется прикрепление опсонизированных микробов к поверхности фагоцита. В развитии реакций фагоцитоза в полости рта, так же как и в других органах и тканях, различают следующие стадии: направленный хемотаксис фагоцита к фагоцитируемому объекту, затем – прикрепление и окружение объекта фагоцитом, опсонизация и распознавание, внутриклеточное поглощение, киллинг микробов, заканчивающийся деструкцией или полным перевариванием объекта. В соответствии с этим фагоцитоз может носить завершённый или незавершённый характер [1, 2, 3, 4, 6, 9, 10].

Лизоцим

Характеризуя факторы неспецифической резистентности ротовой полости, следует отметить важную роль лизоцима, обладающего бактериолитическим и бактериостатическим действием, особенно на грамположительные бактерии. Лизоцим катализирует гидролиз гликозаминогликанов, растворяет клеточную оболочку и вызывает распад всей бактериальной клетки. Лизоцим оказывает менее выраженное действие на грамотрицательные микроорганизмы, поскольку пептидогликаны их клеточной оболочки находятся под слоем липопротеинов и липополисахаридов и недоступны гидролизующему воздействию лизоцима. Лизоцим оказывает также стимулирующее воздействие на В- и Т-системы лимфоцитов, активирует систему комплемента, обладает способностью связывать и инактивировать гистамин, серотонин, стимулирует различные стадии фагоцитоза, регенераторные процессы в тканях. При снижении способности лейкоцитов человека синтези-

ровать лизоцим резко подавляются многие неспецифические механизмы резистентности слизистой ротовой полости к патогенному воздействию различных возбудителей. Препараты лизоцима широко применяют в клинике в ингаляциях, внутримышечно для лечения инфекционных заболеваний дыхательной системы, тканей пародонта с затяжным течением [1, 2, 3, 4, 6, 9, 10].

Пропердин – высокомолекулярный белок, обнаруживаемый во всех трех фракциях сыворотки крови, обеспечивает бактерицидное, гемолитическое, вируснейтрализующее действие в сочетании с ионами магния, третьим компонентом комплемента за счет образования комплекса с полисахаридными структурами инфекционного возбудителя [1, 2, 3, 8, 10].

Лейкины – термостабильные бактерицидные факторы, образуемые при распаде лейкоцитов, способные инактивировать стафилококки и другие грамположительные микробы. Аналогичным свойством обладают плакины, освобождаемые при распаде тромбоцитов [4, 6, 8, 9, 10].

Бета-лизины – термостабильные гуморальные факторы резистентности против анаэробов и некоторых аэробов.

Интерфероны – термостабильные низкомолекулярные белки, продуцируемые лимфоцитами и моноцитами с выраженной противовирусной активностью. Интерферон участвует в распознавании антигена, усиливает функции нейтрофильных лейкоцитов, повышает фагоцитарную активность макрофагов, активность лизоцима, модулирует функции В- и Т-лимфоцитов. Таким образом, интерфероны являются факторами неспецифической противовирусной защиты слизистой оболочки рта, интенсивно образуясь под влиянием одной разновидности вирусов макрофагами и лимфоцитами, они подавляют репродукцию различных вирусов [2, 3].

Комплемент – система термолабильных ферментных белков сыворотки крови, включающая 9 компонентов, 20 белков, обеспечивает развитие неспецифической резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты. Различают классический и альтернативный пути активации комплемента под влиянием соответственно специфических иммуноглобулинов, иммунных комплексов или антигенных воздействий. В ряде случаев активация комплемента возникает вторично вслед за первичной активацией калликреин-кининовой системы, системы фибринолиза, свертывающей системы, а также под влиянием лизосомальных ферментов нейтрофилов, С-реактивного белка [1, 2, 3, 8, 10].

Активация системы комплемента сопровождается возникновением ряда биологических эффектов: обеспечивает активацию и хемотаксис фагоцитов, опсонизацию фагоцитируемого объекта, развитие лизиса клеток, на которых фиксируются иммунные комплексы вместе с комплементом, в связи с формированием ионопроницаемых трансмембранных каналов. Дефицит компонентов системы комплемента делает слизистую оболочку ротовой области чувствительной к патогенному воздействию микрофлоры, в то же время формируется аутоиммунно-онкогенноопасная ситуация.

Компоненты комплемента, так же как иммуноглобулины, могут попадать в слюну из кровотока предположительно через зубодесневую борозду. Значительная часть этих факторов специфической иммунной защиты ротовой полости скапливается в зубодесневой жидкости – в борозде и пародонтальных карманах.

Имуноглобулины – гуморальные факторы специфической противобактериальной и противовирусной защиты полости рта. Важнейшими факторами иммунной защиты ротовой полости являются иммуноглобулины А, G, М, которые в слюну, проникают путем пассивной диффузии либо через зубодесневую борозду, либо между эпителиальными клетками десны, в значительном количестве находясь в соединительной ткани десны, богатой микрососудами, возможна внутриклеточная локализация иммуноглобулинов. В сыворотке крови и жидкости десневых карманов соотношение концентрации иммуноглобулинов G и А одинаково и составляет 8:1. Секреторному иммуноглобулину А придается основное значение в иммунологической защите слизистой рта. Секреторный IgA фиксируется на эпителиальной клетке слизистой рта, становясь ее рецептором и придавая ей иммунологическую специфичность. Секреторный IgA устойчив к воздействию ферментов, поэтому присутствует в слюне в наибольших количествах [1, 2, 3, 8, 10].

В образовании молекулы секреторного IgA принимают участие два типа клеток: плазматические и эпителиальные. Мономеры секреторного IgA и J-цепь синтезируются плазматическими клетками подслизистого слоя, при этом образуется (IgA)₂J, секретуремый в межклеточное пространство.

Секреторные иммуноглобулины обладают способностью агглютинировать микроорганизмы, препятствовать их размножению, фиксации к эпителию слизистой. Важная роль в антибактериальной защите слизистой рта отводится антителам, принадлежащим к иммуноглобулинам классов G и М. Отсутствие указанных иммуногло-

булинов при иммунодефицитных состояниях приводит к развитию рецидивирующей инфекции слизистой рта [1, 2, 3, 5, 7, 8, 10].

Иммунитет слизистой ротовой полости нельзя рассматривать лишь как секреторный иммунитет, он обеспечивается взаимосвязанной функцией Т-, В-лимфоцитов и макрофагов. В нормальной ткани десны число макрофагов составляет около 2% клеток, но в десневой жидкости их число достигает 18%, это долгоживущие в тканях клетки. Т- и В-лимфоциты содержатся и в десневой жидкости, причем В-клеток в 2–3 раза больше, чем Т-лимфоцитов. Источником лимфоцитов ротовой жидкости является десневая жидкость, куда они мигрируют из крови, а также лимфоидное глоточное кольцо и соединительная ткань слизистой оболочки рта, в том числе десны и глотки. Под влиянием антигенных стимулов лимфоидные клетки, располагающиеся в подслизистом слое десны, собираются в дискретную лимфоидную ткань [1, 2, 3, 4, 6, 9, 10].

Таким образом, наличие последовательного взаимодействия гуморальных факторов неспецифической резистентности, моноцитарно-макрофагальной системы, В системы лимфоцитов, обеспечивающей выработку антигенспецифических антител и нормального микробиоценоза обеспечивают противинфекционную защиту полости рта.

Список литературы

1. Зайчик А.Ш. Патологическая физиология. Том 2. Патохимия [Текст]: учеб. / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – 3-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 688 с.
2. Инфекционный процесс / Под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. – М.: «Академия естествознания», 2006. – 434 с.
3. Лекция 4. Особенности структуры, функции и метаболизма В- и Т- систем лимфоцитов / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Т.Н. Жевак [и др.] // Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований. 2015. № 4. – С. 293–297.
4. Ортопедическая стоматология [Текст]: учеб. / под общ. ред. В.Н. Трезубова. – 8-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Фолиант, 2014. – 592 с.
5. Патологическая физиология [Текст]: учеб. / под общ. ред. В.В. Моррисона, Н.П. Чесноковой. – 4-е изд. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2009. – 679 с.
6. Терапевтическая стоматология [Текст]: учеб. / под общ. ред. Е.В. Боровского. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 840 с.
7. Типовые реакции иммунной системы на действие антигенов-аллергенов [Текст]: учеб. пособие / под ред. Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 20014. – 156 с.
8. Физиология человека // Под ред. акад. РАМН Б.И. Ткаченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 496 с.
9. Нормальная физиология // Под ред. В.М. Смирнова. – 3-е издание, перераб. и доп. – М.: издательский центр «Академия», 2010. – 480 с.
10. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза [Текст]: монография / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2016. – 448 с.