

ФАКТОРЫ ПОВЫШЕНИЯ МЕСТНОГО НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ АУГМЕНТАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТИ

FACTORS OF INCREASING LOCAL NONSPECIFIC IMMUNITY OF THE ORAL CAVITY AFTER OPERATIONS OF AUGMENTATION OF THE JAW BONE TISSUE

Yu. Tsvetkov

Summary. The article discusses the main factors contributing to the increase of local nonspecific immunity of the oral cavity after operations of augmentation of the bone tissue of the jaw. It is noted that there is a need for research in the field of methods to increase the nonspecific immune protection of the oral cavity during operations of augmentation of the bone tissue of the jaw. The conclusion is made about the expediency of using the enzyme of the protein nature lysozyme in patients as part of the prevention of postoperative complications by increasing the local nonspecific immunity of the oral cavity after the operation of augmentation of the bone tissue of the jaw.

Keywords: nonspecific oral immunity, postoperative complications, jaw bone augmentation, lysozyme.

Цветков Юрий Андреевич

Аспирант, ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России
stomcvet@yandex.ru

Аннотация. В статье рассматриваются основные факторы, способствующие повышению местного неспецифического иммунитета полости рта после операций аугментации костной ткани челюсти. Отмечается необходимость проведения исследований в области методов повышения неспецифической иммунной защиты полости рта при операциях аугментации костной ткани челюсти. Делается вывод о целесообразности применения фермента белковой природы лизоцим у пациентов в рамках профилактики послеоперационных осложнений методом повышения местного неспецифического иммунитета полости рта после проведения операции аугментации костной ткани челюсти.

Ключевые слова: неспецифический иммунитет полости рта, послеоперационные осложнения, аугментация костной ткани челюсти, лизоцим.

Актуальность темы

До недавнего времени одним из основных противопоказаний к имплантации являлось отсутствие необходимого объема костной ткани. Операция аугментации костной ткани челюсти является самым распространенным решением проблемы атрофии костной ткани челюсти [1,2]. При аугментации костной ткани челюсти значительным является количество возникающих осложнений [3]. Различают общие и местные осложнения.

Наиболее распространенным послеоперационным осложнением является воспаление. Установлено, что основным этиологическим фактором воспалительных реакций послеоперационных осложнений является нарушение больными послеоперационного режима и плохой уход за полостью рта [4]. В литературе приводятся достаточно данные, свидетельствующие об эффективности рациональной гигиены полости рта для профилактики развития воспалительных осложнений после операции.

Доказано, что уход за полостью рта с использованием антисептических средств широкого спектра действия

таких как раствор хлоргексидина биглюконат 0,05%, гекситидин, триклозан, йод, а также средства индивидуальной гигиены направленного лечебно-профилактического действия способствуют скорейшему заживлению ран и предупреждают развитие патогенной микрофлоры, что способствует повышению эффективности репаративных процессов.

Однако, побочным эффектом антисептических средств является нарушение нормального микробиоценоза полости рта, что в дальнейшем может привести к хроническим стоматитам и ухудшить местные условия для дальнейшей имплантации. Антисептические средства могут иметь как положительные, так и негативные эффекты на состояние полости рта и микробиоценоза. Важно понимать баланс между эффективностью антисептических средств и их потенциальным воздействием на микробиоценоз ротовой полости. Побочные эффекты антисептических средств могут включать:

Если в случае с восстановлением нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, прием пробиотиков и ферментативных средств популяризирован на массовом уровне путем рекламы в средствах СМИ,

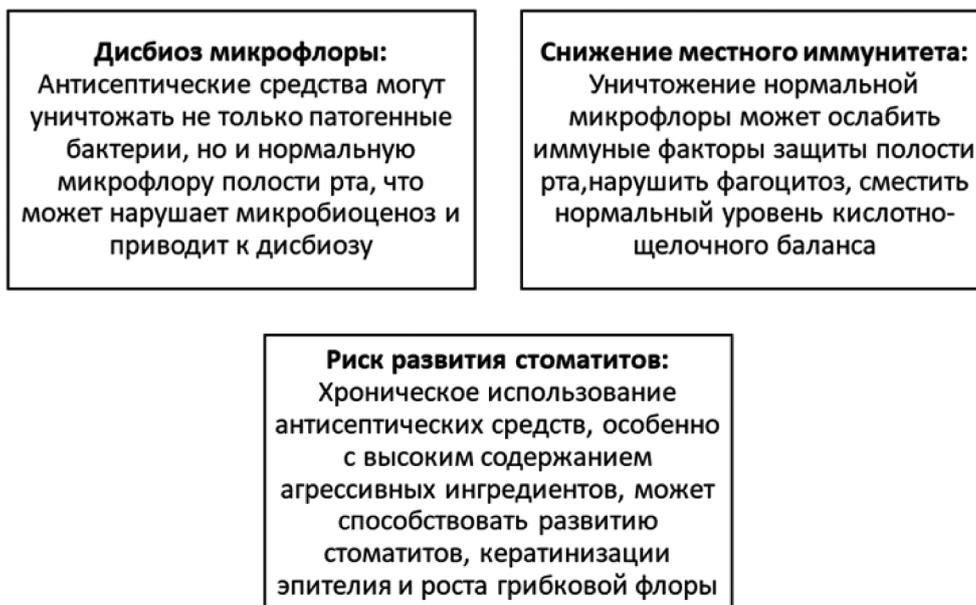


Рис. 1. Побочные эффекты антисептических средств



Рис. 2. Причины относительной недостаточности изученности микробиоценоза полости рта

аптечных и санитарно-просветительских буклетах, то препараты для восстановления микрофлоры полости рта остаются малоизученными, непопуляризованными и неизвестными для большинства пациентов. Это частично связано с тем, что микрофлора полости рта более сложна и изменчива по сравнению с желудочно-кишечным трактом.

На рисунке 2 приведены причины относительной недостаточности изученности микробиоценоза полости рта.

Обзор отечественной и зарубежной научной литературы показывает, что после операционных вмешательств необходимо проводить тщательную гигиену полости рта,

причем с использованием антисептических полосканий [5–8]. В то же время, это всего лишь общие положения, и до сих пор не существует конкретных рекомендаций по рациональной гигиене полости рта после операции аугментации костной ткани. Незначительно и количество исследований, направленных на оптимизацию восстановления микрофлоры полости рта после операционных вмешательств в виде аугментации костной ткани. Наибольшее внимание в научных работах этой области уделяется в большинстве случаев хроническим воспалительным заболеваниям пародонта и используемых для этих целей антисептических полосканий. [9,10]. Все указанное свидетельствует о необходимости проведения исследований в области методов повышения неспецифической иммунной защиты полости рта при операциях аугментации костной ткани челюсти.

Цель исследования — повышение эффективности профилактики и лечения после операционных осложнений при аугментации костной ткани челюсти путем обоснования применения в комплексе гигиенических мероприятий факторов повышения неспецифического иммунитета полости рта.

Задачи исследования

1. Изучить частоту осложнений воспалительного характера, возникающих после операции АКТЧ (далее — аугментации костной ткани челюсти).
2. Изучить гигиеническое состояние, микробиологические и иммунологические показатели полости рта и определить их роль в развитии осложнений, возникающих после операции АКТЧ.
3. На основании клинических и микробиологических исследований оценить эффективность применения фермента белковой природы лизоцим после АКТЧ.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было исследовано 40 пациентов в возрасте 35–45 лет с удовлетворительным уровнем гигиены полости рта (согласно проведенному индексу гигиены полости рта ИГРУ), которым была проведена операция АКТЧ. Контрольная группа из 20 человек получала стандартные рекомендации по послеоперационному уходу полости рта путем ротовых ванночек с биглюконатом хлоргексидина в виде водного раствора 0,05 % 2 раза в день в течение 5 дней.

Экспериментальной группе также в количестве 20 человек был предложен таблетки для рассасывания лизоцим (лизоцима гидрохлорид) — 20 мг, витамин В5 (пантотенат кальция) — 1.2 мг, витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид) — 0.3 мг. через 30 минут после полоскания вышеуказанным антисептическим раствором в течение

8 дней после окончания проведения антисептического курса на основе раствора хлоргексидина биглюконат по 2 таблетки 2 раза в день.

Анализ результатов эффективности приема данного фармакологического препарата проводился на основании полученных лабораторных данных микробиоценоза полости рта *in vitro* путем сбора слюны испытуемых через 30 минут после чистки зубов. Данный тест основан на оценке присутствия в слюне метаболитов ротовой микрофлоры — короткоцепочных жирных кислот (далее — КЖК). Изучение профиля КЖК методом газо-жидкостной хроматографии позволяет оценить нарушения микрофлоры полости рта. В тесте производится анализ суммарного содержания в слюне монокарбоновых кислот: уксусная, пропионовая, масляная (ИзоСп изоС4+изоС5+изоС6), оценивается анаэробный индекс (С2–С4), метаболическая активность молочнокислой флоры (бифидо— и лактобактерий), активность сапрофитных штаммов кокковой флоры: стрептококков (*Streptococcus salivarius*, *Str. Mutans* и др. штаммов *Str. Spp.*) и стафилококков. Отмечается активность и других микроорганизмов факультативной и остаточной анаэробной микрофлоры, условно-патогенных (в том числе, гемолитических) штаммов микроорганизмов, бактериоидов, продуцентов изокилот: сапрофитных штаммов стрепто— и стафилококков, анаэробных микроорганизмов, обладающих протеолитической активностью (в частности, рода бактериоидов, клостридий и так далее).

Содержание

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 от бактериальной микрофлоры относятся различные типы белых кровяных клеток, такие, как нейтрофилы, лимфоциты и моноциты, оказывающие защищающее воздействие на ротовую полость. Данные клеточные компоненты совместно выполняют функции защиты организма от бактериальной микрофлоры в ротовой полости, поддерживая баланс микробной экологии и предотвращая развитие инфекций и воспалительных процессов.

Характеризуя факторы неспецифической резистентности ротовой полости, следует отметить важную роль лизоцима, обладающего бактериолитическим и бактериостатическим действием, особенно, на грамположительные бактерии. Лизоцим воздействует на клетки микроорганизмов двумя путями.

Ферментативный механизм: Фермент атакует пептидогликаны (в частности, муреин), входящие в состав клеточных стенок бактерий (особенно много его в клеточных

стенках грам-положительных бактерий — до 50–80 %). Лизоцим гидролизует $\beta(1\rightarrow4)$ -гликозидную связь между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином. Пептидогликан, при этом, связывается с активным центром фермента, расположенным между двумя его структурными доменами.

Сорбционный центр лизоцима представляет 6 карманов (A, B, C, D, E, F), причём в A, C и E может связываться только N-ацетилглюкозамин, а в B, D и F — как N-ацетилглюкозамин, так и N-ацетилмурамовая кислота. Молекула субстрата в активном центре принимает конформацию, близкую к конформации переходного состояния. В соответствии с механизмом Филлипса, лизоцим связывается с гексасахаридом, затем переводит 4-й остаток в цепи в конформацию твист-кресла. В этом напряжённом состоянии гликозидная связь между центрами D и E легко разрушается. Ингибитором лизоцима служит, в частности, трисахарид N-ацетилглюкозамина, связывающийся с каталитически неактивными центрами A, B и C и препятствующий связыванию субстрата [11].

Катионный механизм: Молекулы лизоцима встраиваются в клеточную мембрану бактерий, образуя в ней поры. Благодаря этому механизму, лизоцим не только может вызывать осмотическую гибель бактериальной клетки, но и увеличивает проницаемость мембран бактерий для других антимикробных молекул, в том числе для антибактериальных фармакологических веществ [12].

Иммунотенулирующее действие лизоцима обычно рассматривается только в контексте высвобождения иммуностимулирующих низкомолекулярных фрагментов после разрушения пептидогликана клеточных стенок бактерий. Действительно, в результате мурамидазной активности лизоцим обеспечивает увеличение локального уровня NOD2- и NOD1-агонистов (мурамилпептидов) [13], известных как стимуляторы ключевых врожденных механизмов защиты от патогенных микроорганизмов [14].

Вместе с тем, на моделях инфекций *in vivo* доказано, что при дефиците лизоцима происходит не только экспансия *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и некоторых других патогенов, но и снижение выработки противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-10. Присутствуя на поверхности слизистой, лизоцим повышает неспецифическую резистентность организма и способствует увеличению продукции секреторного IgA — важнейшей адаптивной составляющей мукозального иммунитета [15].

Функционирование эстрацеллюлярного (в том числе введенного извне) лизоцима в слюне и других биологических секретах снижает количество субстрата (нерас-

щепленного полимерного пептидогликана клеточных стенок бактерий) для интрацеллюлярного лизоцима в макрофагах и нейтрофилах и, тем самым, подавляет избыточные активацию этих клеток, миграцию провоспалительных клеток и оксидативный стресс [16].

Лизоцим играет важную роль в системном ограничении воспаления, что приводит к снижению иммунной патологии и вероятности перехода заболевания от лёгких к тяжелым формам. Лизоцим воздействует на микробы в нейтрофилах и макрофагах, увеличивая их противовоспалительную реакцию. Когда лизоцим высвобождается этими клетками и эпителиальными клетками во внеклеточное пространство, он также снижает общее воспаление, снижает окислительный взрыв и хемотаксис в нейтрофилах, подавляет продукцию макрофагами TNF- α and IL-6, связывает и снижает уровни циркулирующих AGE, повышает их экскрецию почками, а экзогенный лизоцим нарушает способность пептидогликана связывать факторы комплемента, которые действуют как анафилотоксины. Также лизоцим белка куриного яйца (HEWL) при моделировании кишечного пищеварения проявлял заметную антиоксидантную и ингибирующую активность АПФ [17]. Пероральное введение лизоцима на животных моделях и в рамках исследований на людях показывает его способность системно ограничивать воспаление, что приводит к снижению иммунной патологии [18]. В культуре ткани лизоцим тормозит репродукцию вирусов через стимуляцию синтеза интерферона. Интерфероны — общее название, под которым в настоящее время объединяют ряд белков со сходными свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса. Действие интерферона не связано с непосредственным влиянием на вирусы или клетки, то есть, интерферон не действует вне клетки. Адсорбируясь на поверхности клетки или проникая внутрь клетки, он через геном клетки влияет на процессы репродукции вируса или пролиферацию клетки (активирует синтез ферментов и ингибиторов, блокирующих трансляцию вирусных и РНК, тем самым, предохраняя соседние клетки от вирусной инфекции). Благодаря интерферонам, клетки становятся невосприимчивыми по отношению к вирусу.

Результаты и обсуждение

После курса антисептическим полосканием хлоргексидина биглюконат 0.05 % водный раствор на 5 день после операции у экспериментальной группы были получены следующие результаты: у 15 человек (75 %) было снижено суммарное содержание в слюне монокарбоновых кислот: уксусная, пропионовая, масляная (ИзоСп изоС4+изоС5+изоС6). У 12 человек (60 %) был увеличен анаэробный индекс (С2-С4) и значительно снижена метаболическая активность молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий). У 13 человек (65 %) отмечалась численность и активность анаэробных попу-

ляций — бактероидов, вейлонелл, пропионибактерий, облигатных и сапрофитных клостридиальных штаммов, фузобактерий.

В контрольной группе после курса антисептических полосканий у 9 человек (45 %) было снижено суммарное содержание в слюне монокарбоновых кислот, у 16 человек (80 %) был увеличен анаэробный индекс (С2-С4), и снижена метаболическая активность молочнокислой флоры (бифидо— и лактобактерий). У 13 человек (65 %) отмечалась возросшая численность и активность анаэробных популяций — бактероидов, вейлонелл, пропионибактерий.

Через 8 дней в экспериментальной группе, получавшей профилактическое лечение лизоцимом, были получены следующие результаты путем сбора слюны: нормализация соотношений монокарбоновых кислот у 8 человек (40 %), снижение анаэробного индекса у 14 человек (70 %), произошло увеличение метаболической активности молочнокислой флоры (бифидо- и лактобактерий) у 17 человек (85 %). Отмечается окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды у 13 человек (65 %).

В контрольной группе, не получавшей лечение, через 8 дней после проведения антисептического курса регистрировались следующие данные: отмечалась активность сапрофитных штаммов кокковой флоры: стрептококков (*Streptococcus salivarius*, *Str. Mutans* и др. штаммов *Str. Spp.*) и стафилококков у 11 человек (55 %), активность других микроорганизмов факультативной и остаточной, в основном, анаэробной микрофлоры, с появлением условно-патогенных (в том числе, гемолитических) штаммов микроорганизмов, в частности,

рода бактероидов у 7 человек (35 %). В анаэробном спектре численность и активность анаэробных популяций — бактероидов, вейлонелл, пропионибактерий, облигатных и сапрофитных клостридиальных штаммов, фузобактерий повысилась у 9 человек (45 %). Признаки снижения энергообеспечения эпителиоцитов, истончение приэпителиального слоя защиты отмечались у 6 человек (30%).

Вышеполученные данные убедительно доказывают, что применение препарата на основе лизоцима нормализует микрофлору полости рта, увеличивает метаболическую активность молочнокислой флоры (бифидо— и лактобактерий), активизирует процессы фагоцитоза, угнетает активность патогенной микрофлоры, оказывает противовирусное, бактериостатическое и бактерицидное действие на патогенные микроорганизмы.

Выводы

Современные пациенты стоматологического кабинета после проведения операции аугментации костной ткани челюсти нуждаются в улучшении качества жизни и поддержании стоматологического здоровья на высоком уровне, что подчеркивает актуальность исследований в данном направлении.

Применение препаратов лизоцима в качестве средства повышения неспецифической защиты полости рта после операции аугментации костной ткани значительно улучшает местные условия для процессов заживления, снижает выраженность воспаления, ускоряет репаративные процессы, способствует улучшению качества жизни пациента в послеоперационный период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clinical results of autologous bone augmentation harvested from the mandibular ramus prior to implant placement. An analysis of 104 cases / A. Sakkas, K. Ioannis, K. Winter [et al.] // *GMS Interdisciplinary Plastic Reconstructive Surgery DGPW*. — 2016. — Vol. 5. — ISSN 2193–8091. — P. 1–9.
2. Монаков Д.В. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕНТАЛЬНОГО ВНУТРИКОСТНО-НАКОСТНОГО ИМПЛАНТАТА В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛЮСТЕЙ: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Монаков Дмитрий Вячеславович. — Самара, 2018. — 157 с.
3. Comparison between sandwich bone augmentation and allogenic block graft for vertical ridge augmentation in the posterior mandible / D.J. Leong, T.J. Oh, E. Benavides [et al.] // *Implant Dent.* — 2015. — Feb., Vol. 24(1). — P. 4–12. doi:10.1097/ID.000000000000180.
4. Нестеров А.М. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЬВЕОЛИТА: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.14 / Нестеров Александр Михайлович. — Самара, 2016. — 316 с.
5. Poppolo Deus F, Ouanounou A. Mouthwashes and their use in dentistry: a review. *Oral Health*. 2021;22–34. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.oralhealthgroup.com/features/mouthwashes-and-their-use-in-dentistry-a-review/> (дата обращения 27.10.2023)
6. Periodontal Disease | Oral Health Conditions | Division of Oral Health | CDC [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/oralhealth/conditions/periodontal-disease.html> (дата обращения 27.10.2023)
7. American Dental Association. Mouthwash (mouthrinse). 2019. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/mouthrinse>. (дата обращения 27.10.2023)
8. Shrimathi S, Kemparaj U, Umesh S, Karuppaiah M, Pandian P, Krishnaveni A. Comparative evaluation of cocoa bean husk, ginger and chlorhexidine mouth washes in the reduction of *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* count in saliva: a randomized controlled trial. *Cureus*. 2019;11(6)
9. Робустова Т.Г. Современная клиника, диагностика и лечение одонтогенных воспалительных заболеваний // *Российский стоматологический журнал*. — 2003. — №4. — С.12–16.

10. Figuro E, Roldán S, Serrano J, Escribano M, Martín C, Preshaw PM. Efficacy of adjunctive therapies in patients with gingival inflammation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020; 47(Suppl 22): 125–43.
11. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. Bliska J.B., ed. *PLoS Pathogens.* 2017;13(9):e1006512. doi:10.1371/journal.ppat.1006512
12. Ibrahim H.R. et al. A helix-loop-helix peptide at the upper lip of the active site cleft of lysozyme confers potent antimicrobial activity with membrane permeabilization action. *J. Biol. Chem.* 2001;276: 43767–43774
13. Davis K.M., Nakamura S., Weiser J.N. (2011) Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice. *J Clin Invest.* 121(9):3666–76. doi:10.1172/JCI57761
14. Pashenkov M.V., Dagil Y.A., Pinegin B.V. NOD1 and NOD2: Molecular targets in prevention and treatment of infectious diseases. *Int Immunopharmacol.* 2018 Jan;54:385–400. doi:10.1016/j.intimp.2017.11.036.
15. Ревина Е.Н. Активность лизоцима и его лечебное применение у больных хронической пневмонией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.05/ Ревина Евгения Николаевна. Караганда, 1974. — 19 с.
16. Riber U., Espersen F., Wilkinson B.J., Kharazmi A. (1990) Neutrophil chemotactic activity of peptidoglycan. A comparison between *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *APMIS.* 98(10):881–6.
17. Shengqi Rao, Jun Sun, Yuntao Liu, Huawei Zeng, Yujie Su, Yanjun Yang. ACE inhibitory peptides and antioxidant peptides derived from in vitro digestion hydrolysate of hen egg white lysozyme. *Food Chemistry* 2012, 135 (3), 1245–1252.
18. Mann, JK; Ndung'u, T; (2020) The potential of lactoferrin, ovotransferrin and lysozyme as antiviral and immune-modulating agents in COVID-19. *Future Virology,* 15 (9) pp. 609–624: 10.2217/fvl-2020-0170

© Цветков Юрий Андреевич (stomcvet@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»