

ПОКАЗАТЕЛИ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНИТЕТА СЛЮНЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

© Малышев М.Е.¹, Лобейко В.В.², Иорданишвили А.К.³¹ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург;² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург;³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-ПетербургE-mail: mdgrey@bk.ru

В статье проведена оценка показателей секреторного иммунитета слюны 96 человек пожилого возраста (от 61 до 74 лет) с различными заболеваниями слюнных желез (сиаладениты, сиалозы, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли). Исследовали содержание в слюне иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и секреторного IgA, а также провоспалительных (интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- α) и противовоспалительных (рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-4, интерлейкина-10) цитокинов и уровня дефензинов методом иммуноферментного анализа. В ходе исследования установлено, что у всех пациентов выявлено достоверное снижение концентрации sIgA в слюне. При исследовании содержания цитокинов в слюне в группах пациентов с сиаладенитами и сиалозами отмечено преобладание провоспалительных цитокинов (IL-6) над противовоспалительными (IL-10), обратная картина отмечена в группе с доброкачественными опухолями слюнных желез. В группе пациентов со злокачественными опухолями мы наблюдали резкое повышение содержания в слюне как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Данные изменения могут приводить к дисбалансу в местном иммунном ответе слизистых оболочек и развитию как аутоиммунных, так и воспалительных заболеваний полости рта.

Ключевые слова: геронтостоматология, слюна, иммуноглобулины, цитокины.

INDICATORS OF SALIVA SECRETORY IMMUNITY IN PATIENTS WITH VARIOUS DISEASES OF SALIVARY GLANDS

Malyshev M.E.¹, Lobeyko V.V.², Iordanishvili A.K.³¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg;² St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg;³ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

The article touches upon the evaluation of the secretory immune indicators of saliva in 96 elderly people (aged from 61 to 74) with various diseases of salivary glands (sialadenitis, sialosis, benign tumors, and malignant tumors). The proportion of immunoglobulins IgA, IgM, IgG, secretory IgA, as well as inflammatory (IL-1 β , interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor- α) and anti-inflammatory (interleukin-1, interleukin-4, and interleukin-10 receptor antagonists) cytokines in saliva, and the defensin level were investigated with ELISA. The study found that all patients showed a significant decrease in the concentration of sIgA in saliva. The study of the cytokine proportion in saliva in patients with sialadenitis and sialosis revealed inflammatory cytokines (IL-6) being predominant over anti-inflammatory (IL-10), the opposite picture was found in patients with benign tumors of salivary glands. In patients with malignant tumors we observed a sharp increase in both inflammatory and anti-inflammatory cytokines in saliva. These changes may cause an imbalance in the local mucosal immune response and the development of both autoimmune and inflammatory diseases of the oral cavity.

Keywords: gerontostomatology, saliva, immunoglobulin, cytokines.

Вопросы профилактики и лечения воспалительных заболеваний слюнных желез (СЖ) остаются актуальными проблемами в стоматологии. Это обусловлено постоянным увеличением числа больных, хронизацией процесса и непродолжительными сроками ремиссии, особенно у лиц пожилого возраста [6]. Важность полноценного функционирования слюнных желез, их тесная связь с деятельностью различных органов и систем организма, в частности надпочечников и почек, половых органов, щитовидной и поджелудочной желез, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, не вызывают сомнения [3, 5].

Основными заболеваниями слюнных желез являются сиаладениты и сиалозы. Среди всех

воспалительных и дистрофических заболеваний слюнных желез хронические сиаладениты составляют 42,0-54,4% [6]. Сиаладенит – воспаление любой слюнной железы. Оно может иметь вирусную, бактериальную или аутоиммунную природу. Среди возбудителей этого заболевания преобладают золотистый стафилококк и зеленеющий стрептококк. С этиопатогенетической точки зрения сиаладенит чаще всего рассматривается как заболевание, развивающееся в результате обструкции выводных протоков. Причины обтурации протоков могут быть различными: реактивная обтурация, стенозы и стриктуры различного генеза, пристеночные полипы, слизистые бляшки. Следствием нарушения оттока слюны из железы

является внутриацинарная задержка секрета, активирующая ферментативные реакции в железе, что обуславливает развитие воспаления. Застой слюны сопровождается увеличением ее вязкости и смещением pH в щелочную сторону. При этом на эпителиоцитах и массах слизи, содержащихся в слюне, начинают откладываться соли кальция. Они и составляют основу конкрементов. Воспаление возникает сначала в протоках, а затем в паренхиме железы. При наличии указанных возбудителей оно гнойное. При отсутствии лечения в исходе развивается хронический сиаладенит и склероз железы. В настоящее время, например, доказана корреляция хронического сиаладенита с различными сопутствующими заболеваниями организма, на фоне которых он протекал или впервые выявлялся. Слюнные железы, обладая разнообразными функциями, имеют способность к своеобразным реакциям на различные внешние воздействия и внутриорганные нарушения. У лиц, страдающих паренхиматозным сиаладенитом, значительно чаще диагностируются вегетативно-сосудистая дистония и астеноневротический синдром, сиалодохит сочетается с кистозными поражениями различных органов, интерстициальному сиаладениту сопутствуют хронический простатит и сахарный диабет, синдром Шегрена тесно связан с болезнями опорно-двигательного аппарата. Заболевания органов дыхательной системы с одинаковой долей вероятности встречаются при всех формах хронического сиаладенита [6, 21].

Сиалоз – заболевание слюнных желез дистрофического генеза, обусловленное различными общими патологиями, например, нарушением обменных процессов в организме, болезнями эндокринной системы, пищеварительного тракта, остеохондрозом шейного отдела позвоночника, некоторыми аллергическими заболеваниями и другими [5].

Опухоли слюнных желез составляют лишь около 2% всех новообразований у человека. Эти опухоли весьма разнообразны по строению и клиническому течению. Более 90% опухолей слюнных желез представлены эпителиальными новообразованиями. От 65 до 80% таких опухолей возникает в околоушных слюнных железах, примерно 10% – в подчелюстных, остальная часть – в подъязычных и мелких железах. Из них злокачественными являются около 15% опухолей в околоушных железах, около 40% – в подъязычных, и более 50% – в мелких. Таким образом, отмечается некая обратная зависимость частоты малигнизации от величины органа. Эпителиальные новообразования слюнных желез возникают обычно у взрослых лиц, чаще у женщин. Доброкачественные эпителиомы, как правило, обнару-

живаются в возрасте 50-70 лет, а злокачественные – позднее [6].

Несмотря на многочисленные исследования, проводимые с целью изучения этиологии воспалительных заболеваний слюнных желез у пожилых людей, до настоящего времени не сформировано единого мнения о причинах данной патологии. Тем не менее выявлены многочисленные факторы, предрасполагающие к развитию этих заболеваний:

1. Развитие воспалительных заболеваний СЖ определяется ослаблением реактивности организма, создающим предпосылки для возникновения заболеваний определенных органов и систем, в том числе и СЖ [6, 18].

2. Эктазия протоков как предрасполагающий фактор является инволютивным процессом, наблюдаемым у пожилых людей [7].

3. Развитие воспаления происходит на фоне снижения резистентности организма, коррелирующего с возрастом пациентов [8].

4. Важным моментом в патогенезе заболеваний СЖ являются аутоиммунные процессы в организме [5].

В этиопатогенезе заболеваний слюнных желез большое значение имеют нарушения системы иммунитета. Между тем комплексное исследование иммунологической реактивности организма, сопоставление изменений ее показателей при различных формах воспалительных заболеваний слюнных желез практически отсутствуют. Развивающиеся с возрастом изменения иммунной системы приводят к дисбалансу между провоспалительными и противовоспалительными процессами, развитию такого состояния как иммунное старение (immunosenescence), что в конечном итоге приводит к увеличению частоты различных инфекционных и аутоиммунных заболеваний [1, 13]. При этом наименее исследованным аспектом иммунного старения на сегодня остается состояние мукозоассоциированной лимфоидной ткани – периферического отдела иммунной системы, обеспечивающего защиту слизистых оболочек от патогенов [10, 12].

Как известно, в обеспечении мукозального иммунитета ротовой полости важное значение имеет слюна, содержащая большое количество веществ, обладающих антимикробным действием: лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины, антимикробные пептиды и другие активные вещества. Содержащиеся в слюне иммуноглобулины, в особенности sIgA, препятствуют адгезии микроорганизмов, лизоцим разрушает стенки бактерий, а лактоферрин лишает бактерии железа [7]. Кроме того, в слюне содержатся компоненты комплемента и цитокины. Состав слюны претерпевает изменения с возрастом: у пожилых людей

синтезируется меньше белка и α -амилазы, чем у людей молодого возраста, что определяет соответствующие отличия слюны данных возрастных групп [7, 15, 23].

Исследование слюны является ценным неинвазивным методом оценки общего состояния организма и, в особенности, органов полости рта. Сбор слюны удобен и прост, он безболезнен, риск заражения медицинского персонала значительно меньше, чем при работе с кровью, а содержание некоторых веществ в слюне (например, гормонов, антител, лекарств и т.д.) отражает их концентрацию в крови [9]. Современные технологии исследования белков в биологических средах позволяют определять уровни различных иммунных показателей и их биологическую активность в слюне и других секретах, содержащих изучаемые белки в минимальных концентрациях [15, 16].

Развитие воспалительных заболеваний определяется состоянием цитокиновой регуляции. Большинство как про-, так и противовоспалительных цитокинов (такие как IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ) присутствуют не только в периферической крови, но и в слюне [18]. Источниками их продукции являются как встроенные в эпителий слизистых оболочек лимфоциты и макрофаги, так и эпителиальные клетки слизистых оболочки и самих слюнных желез. Другим источником цитокинов в слюне может быть их трансудация из сыворотки крови. Однако многими исследователями отмечено, что содержание цитокинов в слюне не коррелирует с их уровнем в крови, что косвенно указывает на их местный синтез [16].

Особая важная роль в мукозальном иммунитете отводится противомикробным катионным белкам (дефензинам), которые, кроме непосредственной противомикробной функции, являются медиаторами воспаления, обладают иммуномодулирующим потенциалом, влияют на хемотаксис лейкоцитов и играют важную роль в развитии аутоиммунных процессов [2]. Снижение экспрессии дефензинов приводит к снижению антибактериальной резистентности и развитию гнойного воспаления. [3].

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение состояния мукозального иммунитета у пожилых жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области с воспалительными заболеваниями слюнных желез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования служила слюна 96 пожилых лиц в возрасте от 61 до 74 лет, страдающих заболеваниями слюнных желез. Испытуе-

мые были сгруппированы в 4 группы: пациенты с сиаладенитами – 42 человека, с сиалозами – 23 человека, с доброкачественными опухолями СЖ (полиморфная аденома, аденолимфома) – 20 человек и злокачественными опухолями СЖ (мукоэпидермоидный рак, аденоидкистозный рак, аденокарцинома) – 11 человек. Группу сравнения составили 35 пожилых лиц в возрасте от 61 до 74 лет, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, осмотренные в порядке плановой санации на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Врачебно-физкультурный диспансер Красногвардейского района», без признаков заболеваний слюнных желез.

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 иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, секреторного IgA(sIgA)) и провоспалительных (интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли- α (TNF α)) и противовоспалительных (рецепторный антагонист интерлейкина-1 (RAIL), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10)) цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор Бест» (Россия). Определение содержания растворимых дефензинов (HNP 1-3) проводилось с использованием тест-системы «Nucult Biotech» (Нидерланды).

Статистическую обработку провели стандартными методами вариационной статистики. Сравнение средних показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди органических элементов слюны наиболее важными являются разнообразные белки. Слюна содержит те же белковые фракции, что и сыворотка крови (альбумины, иммуноглобулины). Необходимо отметить, что соотношение иммуноглобулинов в полости рта иное, чем в сыворотке крови. Ведущая роль в системе местного иммунитета слизистых отводится секреторному IgA, основным источником которого являются околоушные железы. sIgA образуется при взаимодействии плазматических клеток, синтезирующих IgA, и секреторного компонента, синтез которого осуществляют эпителиальные клетки протоков слюнных желез. Секреторный IgA имеет

более высокую молекулярную массу (390 кДа) по сравнению с сывороточным иммуноглобулином А (150 кДа) [7]. Антиадгезивные свойства sIgA обуславливают его антибактериальные свойства, заключающиеся в препятствии прикрепления бактерий и микробных токсинов к эпителию, абсорбции вредных ксенобиотиков. При этом в слюне содержится гораздо больше sIgA, чем других иммуноглобулинов, так, соотношение IgA/IgG в слюне в 400 раз превышает таковое в сыворотке крови [23]. Острые и хронические воспалительные процессы в тканях полости рта характеризуются снижением sIgA в слюне. Дефицит sIgA в секретах обуславливает склонность к часто повторяющимся воспалительным процессам, поэтому определение концентрации sIgA в слюне является важным тестом, характеризующим состояние местного иммунитета полости рта [18].

Уровень sIgA в слюне был достоверно снижен ($p<0,05$) по сравнению с нормальными показателями во всех группах пациентов (рис. 1), при этом наибольшее снижение было отмечено в группах с сиаладенитами ($0,34\pm0,09$ г/л) и злокачественными опухолями ($0,25\pm0,05$ г/л). Уровень sIgA отражает статус местного иммунитета, направленного на формирование механизмов адаптации к стрессу, к изменению внешних условий. Снижение уровня sIgA при вытеснении защитных групп микрофлоры в ротовой полости и появлении патогенной и условно-патогенной микрофлоры приводит к усилению воспалительных процессов [19].

Наряду с sIgA в секретах содержатся иммуноглобулины и других классов. Несекреторный IgA поступает в слюну из сыворотки в результате трансудации через воспаленную или поврежденную слизистую оболочку. Плоский эпителий, выстилающий слизистую оболочку рта, действует как «молекулярное сито», особо благоприятствующее проникновению IgG. В норме этот путь по-

ступления ограничен. Установлено, что сывороточные IgM в наименьшей степени способны проникать в слюну. Несекреторные иммуноглобулины попадают в полость рта с током крови, но они могут также синтезироваться непосредственно в ней плазмócитами после специфической стимуляции. Они менее эффективны, однако оказывают важное иммуностимулирующее действие на местную лимфатическую систему [23].

При анализе содержания несекреторных иммуноглобулинов в слюне больных сиалозами и сиаладенитами не было отмечено достоверных отличий от контрольной группы (рис. 2). Однако в группе пациентов с развившимися доброкачественными опухолями СЖ содержание IgG в 2 раза превышало значения нормы ($p<0,05$), а концентрация IgM в слюне пациентов со злокачественными опухолями слюнных желез была в 1,9 раза выше, чем в контрольной группе. Поступление большого количества сывороточных антител к месту воспаления в данном случае является биологически целесообразным механизмом усиления местного иммунитета. Однако ввиду того, что IgM в норме практически не поступает в слюну, в случае с повышением уровня IgM в слюне пациентов со злокачественными опухолями, по-видимому, имеют место изъязвление слизистой оболочки ротовой полости и массивная трансудация иммуноглобулинов данного класса из крови.

Одним из факторов генерализации воспаления является активация продукции и секреции различных цитокинов и увеличение их содержания в крови. При этом активированные моноциты и тканевые макрофаги синтезируют как провоспалительные (IL-1 β , TNF α , IL-6), так и противовоспалительные цитокины (IL-10, RAIL, TGF β) [4]. Изменение показателей цитокинового профиля слюны при различных заболеваниях может считаться важным диагностическим показателем,

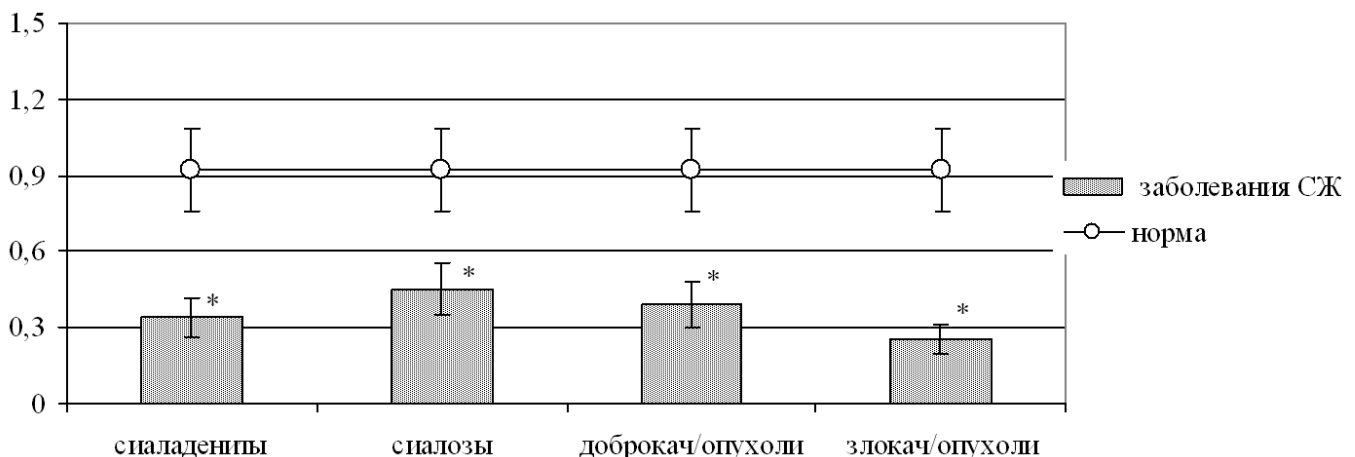


Рис. 1. Содержание секреторного IgA (г/л) в слюне пожилых пациентов с заболеваниями слюнных желез. * – $p<0,05$ по сравнению с нормой.

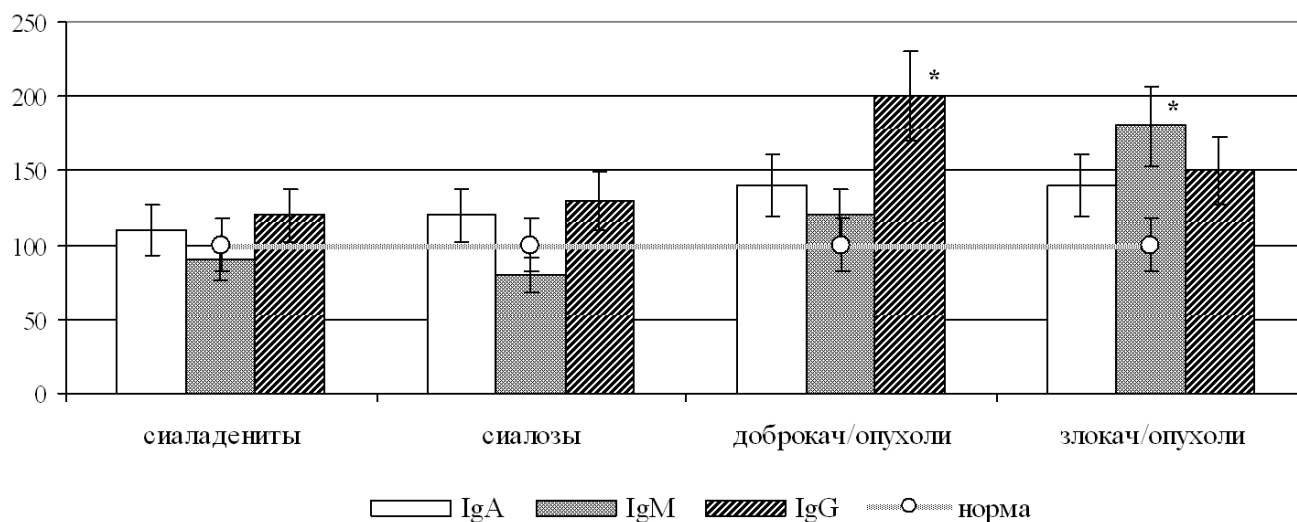


Рис. 2. Содержание IgA, IgM, IgG (% от нормы) в слюне пожилых пациентов с заболеваниями слюнных желез. * – $p < 0,05$ по сравнению с нормой.

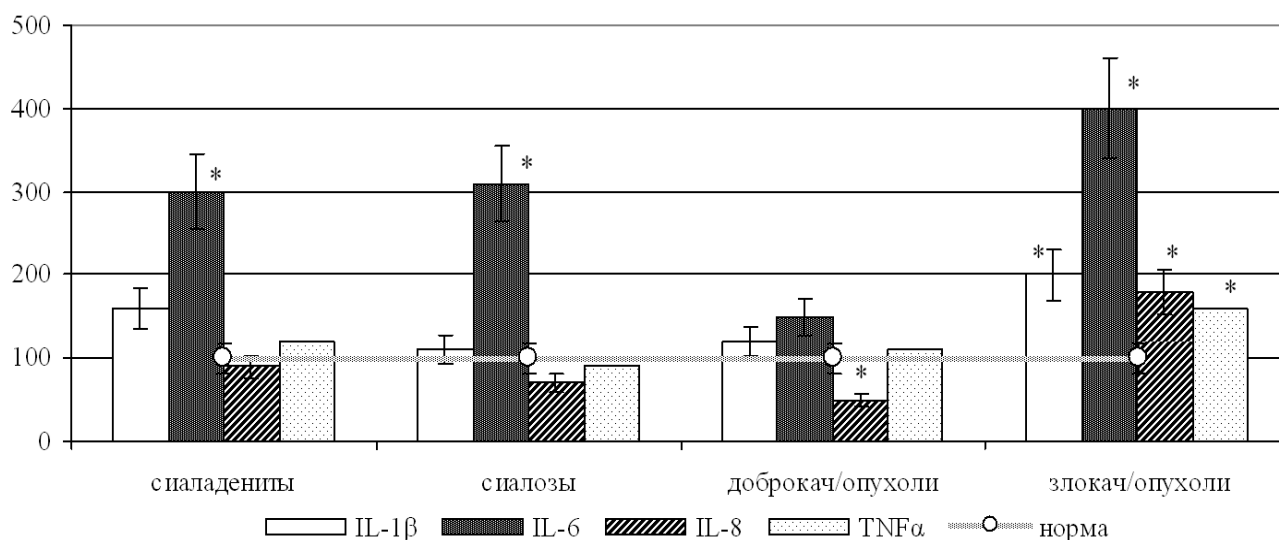


Рис. 3. Содержание IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα (% от нормы) в слюне пожилых пациентов с заболеваниями слюнных желез. * – $p < 0,05$ по сравнению с нормой.

выявляющим развитие воспаления. Преобладание про- или противовоспалительных цитокинов приводит к снижению эффективности воспаления, развитию гнойных осложнений или аутоиммунной патологии [14, 21].

В последние годы феномен иммунного старения объясняют нарушением баланса между системами, обеспечивающими процесс воспаления и системами, препятствующими воспалительным реакциям в организме, что в конечном итоге приводит к развитию вялого хронического воспалительного состояния, так называемого «воспалительного старения». Этот процесс проявляется с возрастом повышением концентрации в сыворотке крови различных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-15) и других маркеров воспаления, таких как факторы коагуляции [11, 17, 20].

Результаты исследования концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα) приведены на рисунке 3.

Наибольшие отличия от нормальных значений были отмечены в группе пациентов со злокачественными опухолями. Концентрация всех провоспалительных цитокинов в слюне данных пациентов была достоверно выше нормы ($p < 0,05$), превышая показатели контрольной группы в 1,7-4 раза. Также было установлено достоверное повышение уровня IL-6 в слюне пациентов с синаденитами и сиаозами ($p < 0,05$). При этом у пострадавших с доброкачественными опухолями мы не наблюдали достоверных различий от нормы, а уровень IL-8 в слюне оказался достоверно сниженным ($p < 0,05$). IL-8 является основным хемотаксическим фактором для нейтрофилов, вызывая экспрессию молекул адгезии и уси-

ливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам, способствуя активации местного иммунитета [4]. Снижение концентрации IL-8 может приводить к снижению хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления в ротовой полости и повышению частоты развития бактериальных осложнений [15].

Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг воспаления эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа. Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, однако избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию органных дисфункций. Для

уклонения от избыточных проявлений воспалительного процесса в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов. Например, постоянный характер имеет продукция рецепторного антагониста IL-1 β (IL1ra), конкурентно ограничивающего активацию клеток под влиянием IL-1 β и одновременно проявляющего противовоспалительную активность [4].

Содержание в слюне рецепторного антагониста IL-1 достоверно превышало значение нормы во всех группах пациентов ($p < 0,05$) (рис. 4). При этом отмечено достоверное повышение уровня IL-4 в слюне у пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями, а также снижение концентрации IL-10 в слюне у пациентов с сиалозами и сиаладенитами.

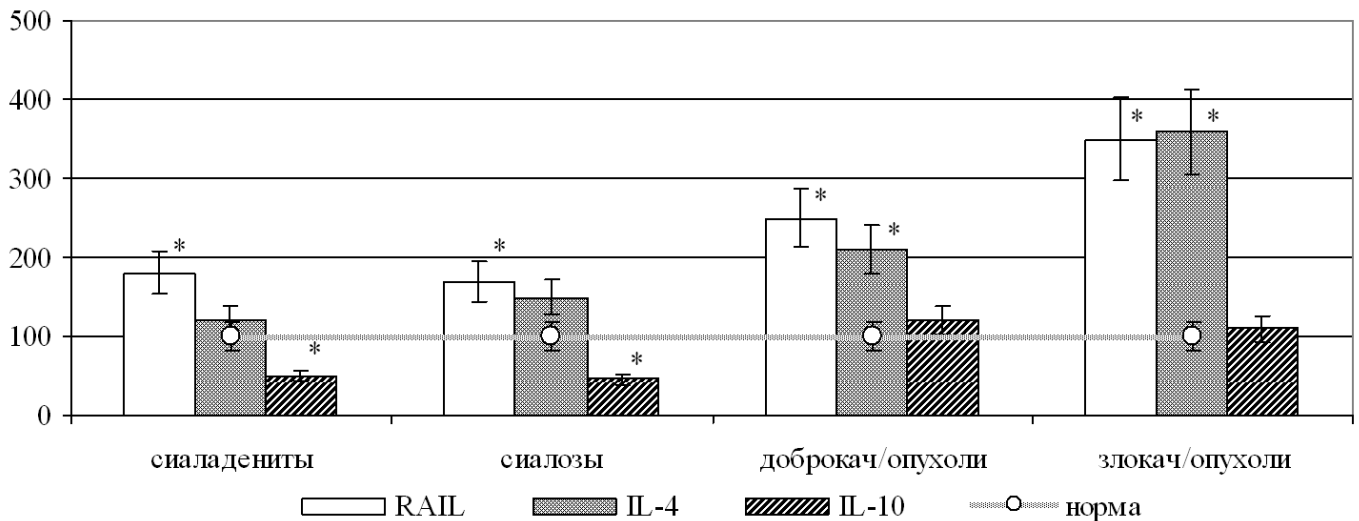


Рис. 4. Содержание RAI, IL-4, IL-10 (% от нормы) в слюне пожилых пациентов с заболеваниями слюнных желез. * – $p < 0,05$ по сравнению с нормой.

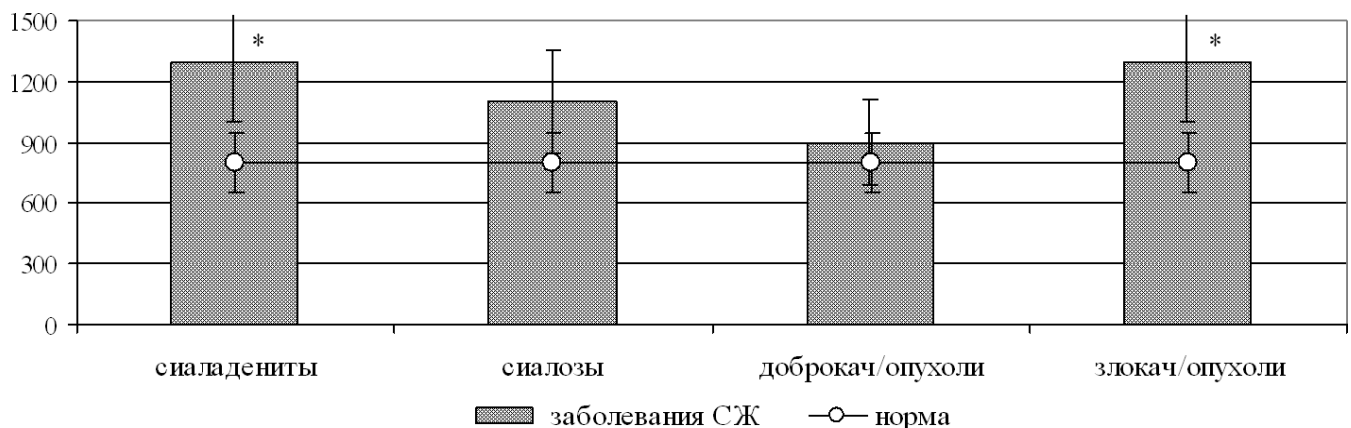


Рис. 5. Содержание α -дефензинов (HNP1-3) (нг/мл) в слюне пожилых пациентов с заболеваниями слюнных желез. * – $p < 0,05$ по сравнению с нормой.

Основой воспалительного процесса любой этиологии является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя оппозиционными группами во многом определяет характер течения и исход болезни. Главная проблема заключается в отсутствии доступных методов лабораторной диагностики, которые бы достаточно четко отражали смещение цитокинового баланса в сторону воспалительных или противовоспалительных/иммуносупрессорных реакций. Учитывая множественность, а также синергизм и плеiotропность участвующих в этих реакциях цитокинов, ясно, что определение концентрации в крови какого-то одного из них не будет адекватно отражать состояние всего цитокинового баланса [14, 22]. Пожалуй, лишь одномоментная оценка уровня нескольких медиаторов (по меньшей мере, 2-3 из оппозиционных подгрупп) может оказаться более корректной. Полученные нами данные (рис. 3 и 4) свидетельствуют, что у пациентов с сиаладенитами и сиалозами наблюдается усиление продукции провоспалительных цитокинов, наряду со снижением продукции противовоспалительных, что в конечном итоге приводит к развитию воспалительных заболеваний. Тогда как у пациентов с развитием доброкачественных опухолей слюнных желез отмечено преобладание противовоспалительных цитокинов в слюне, что может приводить к неэффективному воспалению и нарушению регенеративных процессов. В группе пациентов со злокачественными опухолями мы наблюдали одномоментное резкое (до 400%) повышение содержания в слюне цитокинов оппозиционных групп, как про-, так и противовоспалительных, что, вероятно, свидетельствует о неспецифической активации иммунитета слизистых при данной патологии. В этом случае воспаление утрачивает свою протективную функцию, направленную на локализацию факторов альтерации, и становится движущей силой патологического процесса.

Одним из маркеров активации воспалительного процесса считается уровень антибактериальных белков дефензинов. Мы исследовали содержание в слюне больных заболеваниями СЖ α -дефензинов (HNP1-3). Как показали полученные результаты, концентрация дефензинов превышала показатели здоровых лиц в группах пациентов с сиаладенитами и злокачественными опухолями (рис. 5).

Увеличение содержания дефензинов способствует усиленной секреции ИЛ-8 и рекрутированию в очаг воспаления нейтрофилов, высвобождающих продукты окислительного взрыва, оказывающих повреждающие действие на слизистую

оболочку ротовой полости, подавлению процессов репарации и прогрессированию воспаления [2, 3].

Исследование показало, что у пациентов пожилого возраста с заболеваниями слюнных желез наблюдаются изменения в состоянии секреторного иммунитета слизистых ротовой полости. У всех пациентов выявлено достоверное снижение концентрации секреторного иммуноглобулина А в слюне. При исследовании содержания цитокинов в слюне в группах пациентов с сиаладенитами и сиалозами отмечено преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, обратная картина отмечена в группе с доброкачественными опухолями слюнных желез. В группе пациентов со злокачественными опухолями мы наблюдали резкое повышение содержания в слюне как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Данные изменения могут приводить к дисбалансу в местном иммунном ответе слизистых оболочек и развитию как аутоиммунных, так и воспалительных заболеваний полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб. : Наука, 2008. – 481с.
2. Будихина А.С., Пинегин Б.В. α -Дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 317-320
3. Журбенко В.А., Юдина С.М. Влияние озонотерапии на состояние мукозального иммунитета полости рта при хроническом пародонтите // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2013. – № 4. – С. 73-77.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб : Издательство Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Луцкая И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта. – М. : Мед. лит., 2007. – 288 с.
6. Рунова М.Б. Современные принципы диагностики и лечения заболеваний слюнных желез // Стоматология. – 2011. – № 3. – С. 152-156.
7. Тарасенко Л.М., Непорада К.С. Биохимия полости рта. – Полтава : издавництво «Полтава», 2008. – 70 с.
8. Ярилин А.А. Старение иммунной системы и тимус // Клиническая геронтология. – 2003. – Т. 9, № 3. – С. 8-17.
9. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2003. – Vol. 67, Suppl. 1. – S. 69-76.
10. Candore G., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso C. Immunological and Immunogenetic markers of successful and unsuccessful ageing // Advances in Cell Aging and Gerontology. – 2003. – N 13. – P. 29-45.
11. Caruso C., Buffa S., Candore G., Colonna-Romano G., Dunn-Walters D., Kipling D., Pawelec G. Mechanisms of immunosenescence // Immuni-

- ty&Ageing. – 2009. – N 6. – P. 10-18. doi: 10.1186/1742-4933-6-10
12. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann NY Acad Sci.* – 2000. – N 908. – P. 244-254.
13. Howcroft T.K., Campisi J., Louis G.B., Smith M.T., Wise B., Wyss-Coray T., Augustine A.D., McElhaney J.E., Kohanski R., Sierra F. The role of inflammation in age-related disease // *Aging (Albany NY).* – 2013. – Vol. 5, N 1. – P. 84-93.
14. Janeway C.A., Travers P. Immunobiology. The immune system in health and disease / London, San Francisco, Philadelphia: Current Biology Ltd., 1996. – 580 p.
15. Kagami H., Hiramatsu Y., Hishida S., Okazaki Y., Horie K., Oda Y., Ueda M. Salivary growth factors in health and disease // *Adv. Dent. Res.* – 2000. – Vol. 14. – P. 99-102.
16. Kaufman E., Lamster I.B. Analysis of saliva for periodontal diagnosis – a review // *J Clin Periodontol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 453-465.
17. Krabbe K.S., Pedersen M., Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly // *Exp. Gerontol.* – 2004. – № 39. – P. 687-699.
18. Lee Y.H., Wong D.T. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases // *Am J Dent.* – 2009. – Vol. 22. – P. 241-248.
19. Miller C.S., King C.P. Jr, Langub M.C., Kryscio R.J., Thomas M.V. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study // *J Am Dent Assoc.* – 2006. – Vol. 137. – P. 322-329.
20. Miller R.A. Ageing and immune function // *Int. Rev. Cytol.* – 1999. – № 124. – P. 184-215.
21. Seymour G.J., Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? // *Acta Odontol Scand.* – 2001. – Vol. 59. – P. 167-173.
22. Steele C., Fidel P.L. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans* // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, N 2. – P. 577-583.
23. Taba M. Jr, Kinney J., Kim A.S., Giannobile W.V. Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases // *Dent Clin North Am.* – 2005. – Vol. 49. – P. 551-571.