

УДК: [616.716+617.52]-002.36-085.243

ЗАЛЕЖНІСТЬ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ РОТА ВІД  
ГЕНОТИПІВ ГЕНІВ TLR (2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4  
(rs4986790)) У ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА  
ПОРОЖНИНИ РОТА

Д.С. Аветіков, Ву В'єт Куонг, О.А. Шликова С.І., В.В. Лепський, І.П.

Кайдашев

ВДНЗУ “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава,

Україна

Робота є фрагментом загальнокафедральної ініціативної теми “Вроджені та набуті морфофункціональні порушення зубо-щелепної системи, органів і тканин голови та шиї, їх діагностика, хірургічне та консервативне лікування”, номер держреєстрації 0111U006301.

**Вступ.** Оптимізація лікування одонтогенних гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки є одним з актуальних завдань щелепно-лицевої хірургії.

Останніми роками приділяється пильна увага питанням комплексного лікування одонтогенних флегмон дна порожнини рота (ОФДПР). Їх клінічні прояви розвиваються на тлі виснаження внутрішніх компенсаторних механізмів організму, зниження імунорезистентності організму, зменшення активності антиоксидантної системи, підвищеної концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів і інших токсичних речовин в крові[2, 4]. Це сприяє інгібуванню репаративних процесів і може привести до несприятливого результату захворювання[1, 7].

Збудниками одонтогенних запальних захворювань є мікроорганізми, які зазвичай входять до складу постійної мікрофлори порожнини рота – стафілококи, стрептококи, ентерококи, диплококи, грампозитивні і грамотришечки *E. coli*, *Proteus* тощо. Крім того, в

осередках онтогенної інфекції іноді виявляються гриби, мікоплазми, найпростіші з сімейств трихомонад та спірохет [3, 6, 7]. Нерідко зустрічаються асоціації стафілокока з стрептококом, стафілокока з диплококом, грамнегативними паличками. Досить часто осередку запалення присутня анаеробія, якщо не викликають захворювання, то, принаймні, обтяжують його перебіг [6].

Характер перебігу інфекційно-запального процесу залежить не тільки від видової приналежності збудника, від його культуральних властивостей, а також від стану загальної імунологічної реактивності організму. Відомо, що на поверхні клітин неспецифічного захисту (макрофаги, дендритні клітини, епітеліоцити слизових оболонок, нейтрофіли, ендотеліоцити дерми) мікроорганізми розпізнаються за допомогою Толл-подібних рецепторів (TLR), що ініціюють каскад прозапальних реакцій вродженого імунітету, в результаті яких відбувається синтез відповідних цитокінів [4, 5].

Існують відомості, що поліморфізми TLR змінюють імунну відповідь на мікробні ліганди. Так, TLR2 поліморфізм 2258G/A заміна аргініну на глютамін в TIR сигнальному (інтрацелюлярному) домені, порушує його функцію та асоційований з гіпореактивністю у відповідь на ліпопротеїни грамполозитивних бактерій. При грамнегативних інфекціях гіпореактивність на ліпополісахарид та розвиток септичного шоку пов'язані з поліморфізмом TLR4 896A/G (заміна аспарагіну-299 на гліцин) [4].

Висунуто припущення про достовірну асоціацію між наявністю мутантних алелей генів TLR2 2258G/A та TLR4 TLR4 896A/G і підвищеним ризиком інфікування поширеними урогенітальними інфекціями. Показано, що втрата прилеглості ясен до зубів, яка спостерігається при періодонтиті, індукується грамнегативними

анаеробними бактеріями та може бути пов'язана з поліморфізмом TLR4 896A/G, оскільки були знайдені значні відмінності частот його алельних варіантів між здоровими та хворими всіма формами періодонтиту[5].

Враховуючи важливу роль системи вродженого імунітету в розвитку запалення, порушення в передачі імпульсу через TLR сигнальний шлях може бути однією з ланок патогенезу низки гострих і хронічних запальних процесів, у тому числі одонтогенних флегмон. Тому, встановлення асоціацій поліморфізмів TLR 2, 4 з розвитком одонтогенних абсцесів та флегмон, дозволять прогнозувати перебіг захворювання та оптимізувати схеми профілактики і лікування.

**Об'єкт і методи дослідження.** Було обстежено 50 хворих з одонтогенними флегмонами дна порожнини рота без супутніх захворювань, у віці від 20 до 55 років, що були шпіталізовані у відділення щелепно-лицевої хірургії Полтавської обласної клінічної лікарні, яким у складі комплексної терапії застосовувався препарат "Ліпін". Контрольну групу склали 25 пацієнтів, які були проліковані за загальноприйнятою методикою.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як показали наші дослідження, середній рівень загальної бактеріальної маси складав  $5,9 \pm 0,99$  ГЕ/зразок. Рівень БМ визначено низький (4,1-5,2 ГЕ/зразок) у 32% хворих, середній (5,2 – 5,9 ГЕ/зразок) у 24%, високий (5,9-6,8 ГЕ/зразок) у 22% хворих, дуже високий (6,8-8,1 ГЕ/зразок) у 22% хворих (рис. 1).

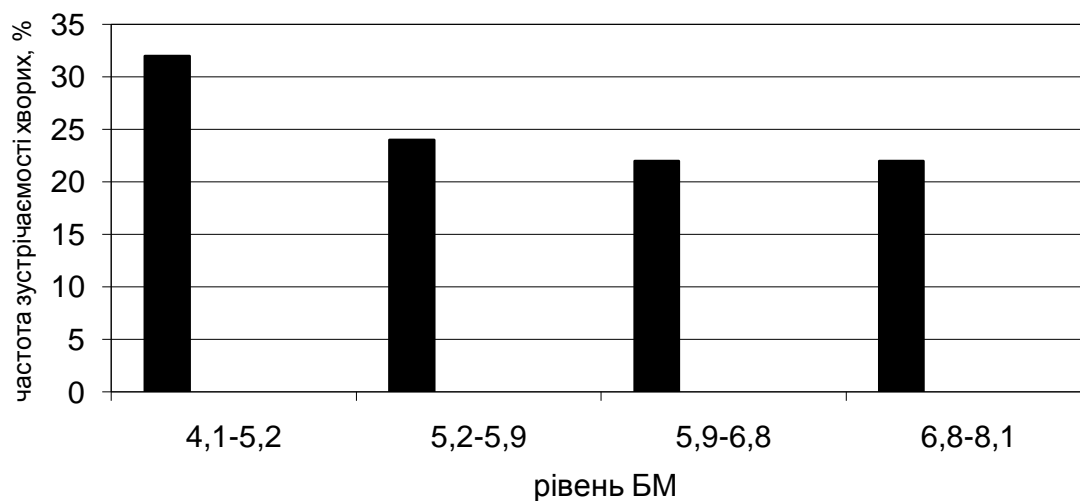


Рис. 1. Частота визначення низького, середнього, високого та дуже високого рівнів загальної бактеріальної маси в обстеженій групі хворих.

Наявність мікроорганізмів з групи *Lactobacterium*spp. встановлено у 38% із обстежених хворих, кількість лактобактерій коливалась від 2,9 до 6,2 ГЕ/зразок. Групи факультативно анаеробних мікроорганізмів, таких як представники родини *Enterobacteriaceae* та *Streptococcus*spp. виявлено у 68% та 92% із обстежених хворих, відповідно. 2 групи облігатно-анаеробних мікроорганізмів: *Gardnerellavaginalis* + *Prevotellabivia* + *Porphyramonasgingivalis*spp., *Eubacterium*spp. зустрічались у 100% та 78% хворих з ОФДП відповідно. Представники грибів роду *Candida*spp. винайдено у 62% хворих (рис. 2).

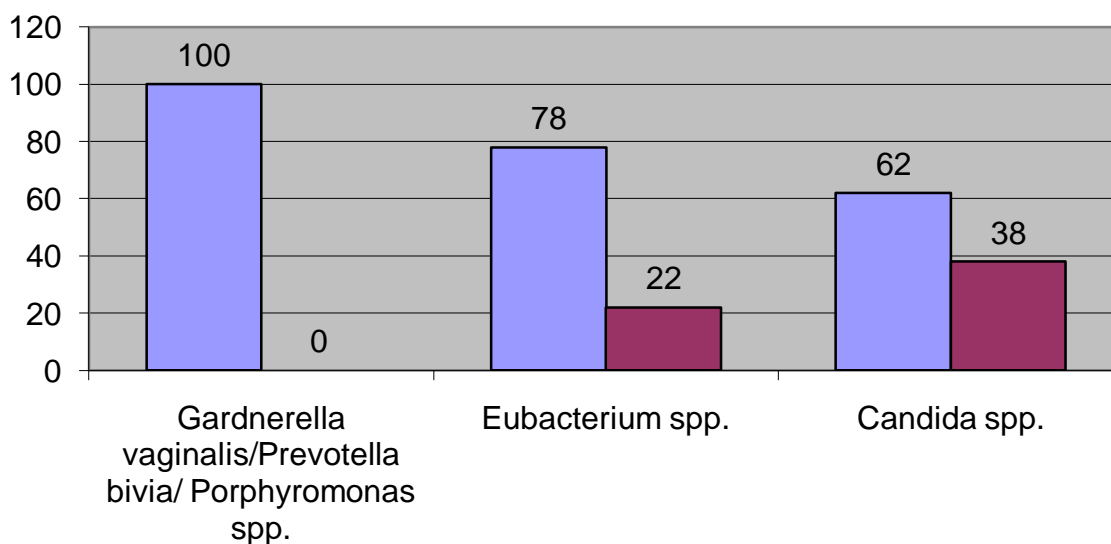
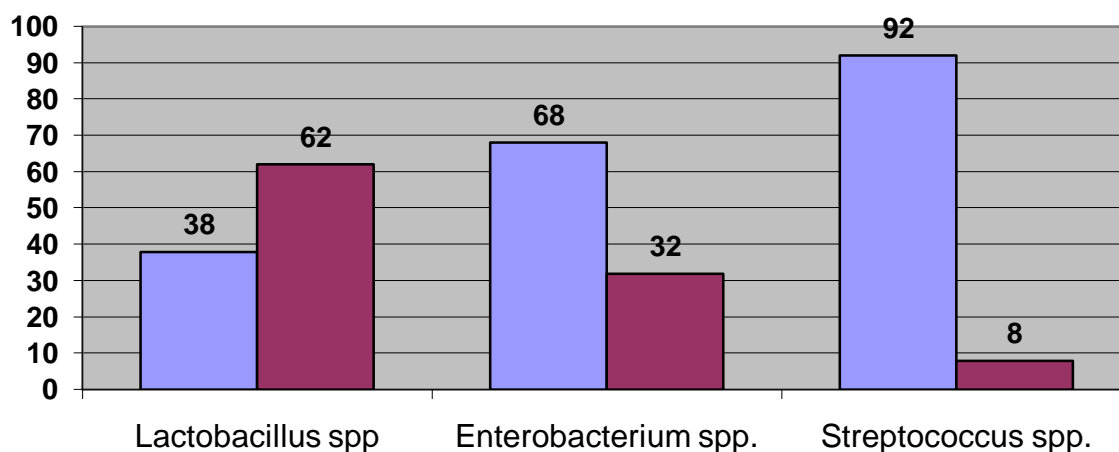


Рис. 2. Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДПР (n = 50).

При аналізі результатів дослідження в групі хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR(2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/GTLR 4 (rs4986790))(n = 14) мікроорганізми з групи Lactobacillus spp. виявлено у 28% хворих, Enterobacterium spp. у 64,3%. Слід відмітити, що у всіх хворих встановлено наявність мікроорганізмів з груп Streptococcus spp. та Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp. Мікроорганізми з групи Eubacterium spp. зустрічались у 92, 9% хворих із досліджуваної групи, Candida spp. у 42,9% хворих (рис. 3).

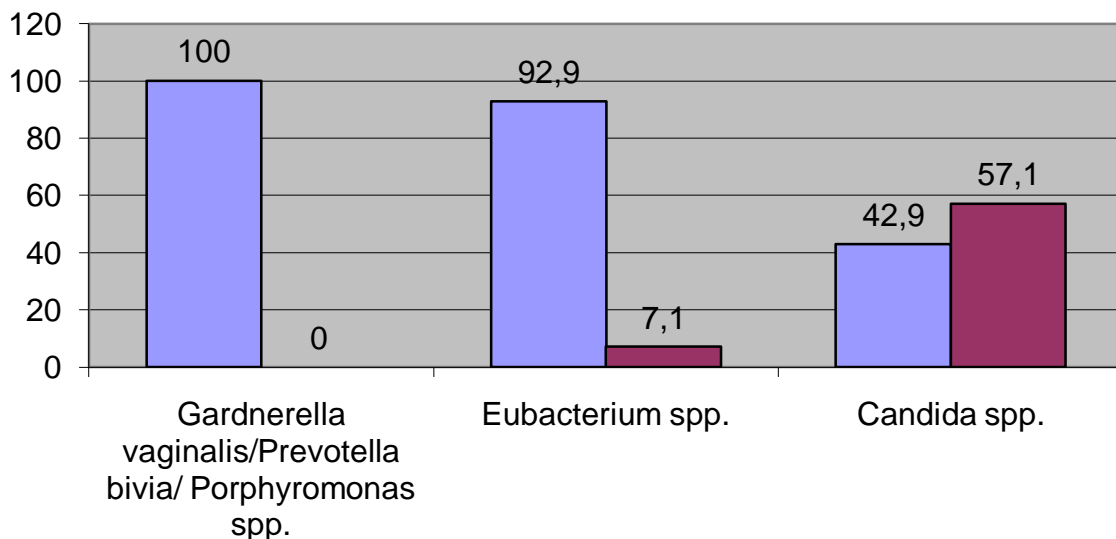
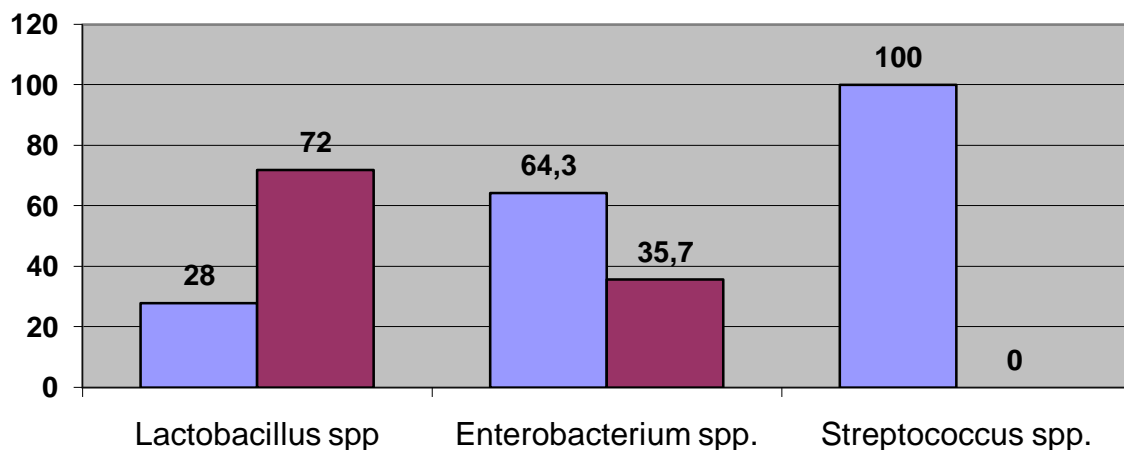


Рис. 3. Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДПР з наявністю поліморфізмів генів TLR(n = 14).

Аналізуючи структуру розподілу досліджуваних мікроорганізмів в групі хворих без наявності поліморфних варіантів генів TLR(2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/GTLR 4 (rs4986790))(n = 36) встановлено, що мікроорганізми з групи Lactobacillus spp. виявлено у 41% хворих, Enterobacterium spp. у 69 % хворих. Відсоток хворих з наявністю мікроорганізмів з групи Streptococcus spp. дорівнював 88%. У всіх хворих даної групи, як і попередньої, знайдено мікроорганізми з групи Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.

Мікроорганізми з групи Eubacterium spp. були виявлені у 72,2% хворих даної групи, Candida spp. у 69,4% хворих (рис. 4).

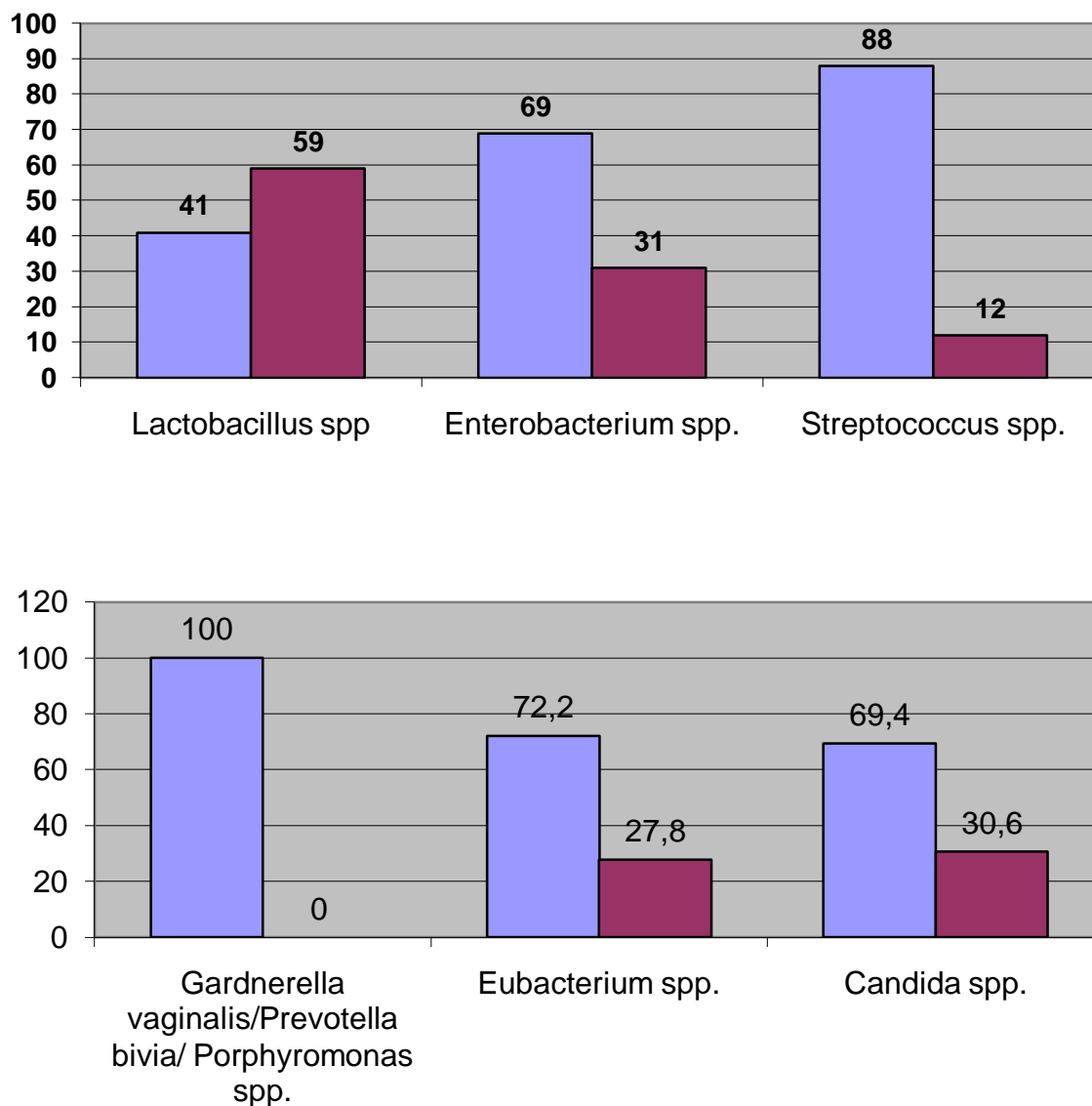


Рис. 4 Структура розподілу мікроорганізмів в групі хворих із ОФДПР без наявності поліморфізмів генів TLR (n = 36).

Із метою виявлення відмінностей між групами хворих із ОФДПР без наявності та із наявністю поліморфних варіантів генів TLR(2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/GTLR 4 (rs4986790)) за кількістю виявлених

мікроорганізмів у ротовій порожнині було проведене порівняння відповідних груп з використанням Укритерію Манна-Уїтні. (табл. 1).

Таблиця 1

Аналіз кількості виявлених мікроорганізмів у ротовій порожнині у хворих із ОФДП залежно від наявності поліморфних варіантів генів TLR4(2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/GTLR 4 (rs4986790))

Показник	Хворі з ОФДП наявністю поліморфних варіантів генів TLR (...)(n=14)	Хворі з ОФДП без наявності поліморфних варіантів генів TLR (...)(n=36)
БМ, U, p	<b><math>U_{(n=14;n=36)}=160,5;</math> <b>p=0,048</b></b>	
Lactobacillus spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 220,00;$ p=0,43	
Enterobacterium spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 216,00;$ p=0,42	
Streptococcus spp., U, p	<b><math>U_{(n=14;n=36)} = 137,5;</math> <b>p=0,013</b></b>	
Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp., U, p	<b><math>U_{(n=14;n=36)} = 139,5;</math> <b>p=0,039</b></b>	
Eubacterium spp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 195,5; p=0,22$	



Candidaspp., U, p	$U_{(n=14;n=36)} = 159,00;$ $p=0,039$
-------------------	--

U, p- відмінності між групами за критерієм Манна-Уїтні

**Висновок.** Таким чином, відмінності між групами були виявлені за деякими показниками на рівні статистичної значущості за показником кількості загальної бактеріальної маси ( $U_{(n=14;n=36)}=160,5; p=0,048$ ). Також група хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/GTLR 4 (rs4986790)) відрізнялась за вищим значенням кількості мікроорганізмів з групи Streptococcus spp., ( $U_{(n=14;n=36)} = 137,5; p=0,013$ ) та Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp. ( $U_{(n=14;n=36)} = 139,5; p=0,039$ ). Відмічено, що в групі без наявності поліморфних варіантів генів TLR (2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/GTLR 4 (rs4986790)) статистично значуще вищою була кількість мікроорганізмів з групи Candida spp. ( $U_{(n=14;n=36)} = 139,5; p=0,039$ ).

**У подальших дослідженнях** планується провести кореляційний взаємозв'язок щодо асоціацій розвитку одонтогенних флегмон з поліморфним варіантом 896A/G гена TLR4.

#### Список літератури

1. Аветіков Д.С. Перспектива застосування нанокапсул фосфатидилхоліну в комплексному лікуванні одонтогенних флегмон щелепно-лицевої ділянки / Д.С. Аветіков, Ву В'єт Куонг, С.Б. Кравченко // III з'їзд Української Асоціації черепно-щелепно-лицевих хірургів : Мат. з'їзду. – 2013. – С. 88-91.
2. Аветіков Д.С. Обоснование применения препарата «Липин» в комплексном лечении одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Д.С. Аветіков, И.В. Яценко, Ву В'єт Куонг : Стоматология

славянских государств : Международная научно-практическая конференция : Мат. конф. – Белгород. – 2013. – С. 11-13.

3. Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С. Роль и биологическое значение Толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма / А.Л. Байракова, Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев // Вестник Российской АМН. – 2008. – № 1. – С. 45-54.
4. Островська Л.Й., Петрушанко Т.О., Кайдашев І.П. Поліморфізм Asp299Gly гена Toll-подібного рецептора 4 у генезі змін ясен у вагітних / Л.Й. Островська, Т.О. Петрушанко, І.П. Кайдашев // Укр. стомат. альманах. – 2009. – № 6. – С. 17-19.
5. Шинкевич В.І., Кайдашев І.П. Роль Toll-рецепторів у патогенезі захворювань слизової оболонки порожнини рота / В.І. Шинкевич, І.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14. – № 3-4. – С. 12-16.
6. Brett P., D’Aiuto F., Tonetti M. Functional gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. / P. Brett, F. D’Aiuto, M. Tonetti // J Dent Res. – 2005. – Vol. 84(12). – P. 1149-1153.
7. Edmiston C.E. Anaerobic infections in the surgical patients: microbiology etiology and therapy / C.E. Edmiston, C.J. Krepel, G.R. Seabrook // Clin Infect Dis. – 2002. – Vol. 35. – P. 112-118.

#### Резюме

ЗАЛЕЖНІСТЬ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ РОТА ВІД  
ГЕНОТИПІВ ГЕНІВ TLR (2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/G TLR 4  
(rs4986790)) У ХВОРИХ З ОДОНТОГЕННИМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА  
ПОРОЖНИНИ РОТА

Д.С. Аветіков, Ву В’єт Куонг, О.А. Шликова С.І.,

В.В. Лепський, І.П. Кайдашев

Стаття присвячена вивченню проблеми залежності інфекційно-запального процесу від видової приналежності збудника та його культуральних властивостей, а також від стану загальної імунологічної реактивності організму. Авторами досліджено достовірну асоціацію між наявністю мутантних алелей генів TLR2 2258G/A та TLR4 896A/G і підвищеним ризиком виникнення одонтогенних флегмон дна порожнини рота.

Встановлено відмінності між групами за деякими показниками на рівні статистичної значущості за показником кількості загальної бактеріальної маси ( $U_{(n=14;n=36)}=160,5$ ;  $p=0,048$ ). Також група хворих із ОФДПР з наявністю поліморфних варіантів генів TLR ((2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/GTLR 4 (rs4986790)) відрізняється за вищим значенням кількості мікроорганізмів з групи *Streptococcus* spp. ( $U_{(n=14;n=36)} = 137,5$ ;  $p=0,013$ ) та *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. ( $U_{(n=14;n=36)} = 139,5$ ;  $p=0,039$ ). Відмічено, що в групі без наявності поліморфних варіантів генів TLR (2258G/ATLR 2 (rs5743708) та 896A/GTLR 4 (rs4986790)) статистично значуще вищою була кількість мікроорганізмів з групи *Candida* spp. ( $U_{(n=14;n=36)} = 139,5$ ;  $p=0,039$ ).

#### Резюме

ЗАВИСИМОСТЬ СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ РТА ОТ  
ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) и 896A/G TLR 4  
(rs4986790)) У БОЛЬНЫХ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ ДНА  
ПОЛОСТИ РТА

Д.С. Аветиков, Ву Вьет Куонг, О.А. Шлыкова,

В.В. Лепский, И.П. Кайдашев

Статья посвящена изучению проблемы зависимости инфекционно-воспалительного процесса от видовой принадлежности возбудителя и его культуральных свойств, а также от состояния общей иммунологической

реактивности организма. Авторами исследована достоверная ассоциация между наличием мутантных алелей генов TLR2 2258G/A и TLR4 896A/G и повышенным риском возникновения одонтогенных флегмон дна полости рта.

Установлены отличия между группами по некоторым показателям на уровне статистической значимости по показателю количества общей бактериальной массы ( $U(n=14;n=36)=160,5; p=0,048$ ). Также группа больных из ОФДПР с наличием полиморфных вариантов генов TLR ((2258G/A TLR 2 (rs5743708) и 896A/G TLR 4 (rs4986790)) отличается по высшему значению количества микроорганизмов из группы *Streptococcus* spp., ( $U(n=14;n=36) = 137,5; p=0,013$ ) и *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp. ( $U(n=14; n=36) = 139,5; p=0,039$ ). Отмечено, что в группе без наличия полиморфных вариантов генов TLR (2258G/A TLR 2 (rs5743708) и 896A/G TLR 4 (rs4986790)) статистически значимо выше определялось количество микроорганизмов из группы *Candida* spp. ( $U(n=14;n=36) = 139,5; p=0,039$ ).