

УНИВЕРСАЛЬНАЯ МУЛЬТИСРЕДОВАЯ СИСТЕМА ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК: РАЗРАБОТКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИИ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15731587>

Алиева Муаттар Абдулхаевна

доцент кафедры стоматологии Ц.П.К.М.Р.

Аннотация

Введение: Местный (мукозальный) иммунитет слизистых оболочек играет ключевую роль в защите от инфекций и поддержании микробиоценоза. Снижение секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и связанных факторов локальной защиты коррелирует с хроническими воспалительными заболеваниями слизистых. Настоящее исследование посвящено разработке универсального иммунологического теста для оценки состояния иммунитета слизистых оболочек в различных биотопах (полость рта, влагалище и др.).

Материалы и методы: Разработана мультидисциплинарная методика, основанная на принципах клинической иммунологии и микробиологии, включающая количественное определение sIgA и других маркеров местной иммунной защиты (иммуноглобулинов и факторов врожденного иммунитета, например лизоцима) в пробах секретов слизистых. В пилотном клиническом исследовании в гинекологии протестировано применение системы: проанализированы образцы вагинального секрета у групп пациенток с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями (аэробный вагинит, бактериальный вагиноз, трихомоноаз) и у здоровых женщин (контроль) [1].

Результаты: Тест выявил значимые отклонения иммунных показателей у пациенток. У больных отмечено достоверное снижение концентрации sIgA во влагалищном секрете по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$): при аэробном вагините ~15,68 мг/л против 33,95 мг/л в контроле; при бактериальном вагинозе и трихомонадном кольпите - ~9-10 мг/л []. Активность лизоцима, напротив, варьировала в зависимости от возбудителя: снижалась при вагинозе (в среднем 6,69 мкг/мл против 10,0 мкг/мл в норме) и резко повышалась при трихомоноазе (~71,6 мкг/мл) []. Система диагностики продемонстрировала способность выявлять дефицит местного иммунитета слизистых.

Обсуждение: Полученные данные подтверждают клиническую эффективность разработанного теста в выявлении иммунных нарушений слизистых оболочек. Междисциплинарный подход (иммунологический анализ с учётом микробиологической этиологии) обеспечивает универсальность методики, пригодной как для гинекологии, так и для стоматологии. В полости рта аналогичные иммунные дисбалансы (например, снижение sIgA и лизоцима в слюне при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите [2, с. 34-36] или пародонтите [3, с. 11-16]) указывают на потенциал применения данного теста в стоматологической практике для диагностики гингивитов, пародонтитов и других иммунно-опосредованных патологий слизистой.

Выводы: Разработана универсальная иммунодиагностическая система для оценки местного иммунитета слизистых, успешно опробованная в гинекологии. Показана её информативность в выявлении мукозального иммунодефицита. Данный подход открывает перспективы расширенного применения в стоматологии для ранней диагностики и мониторинга заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Введение

Слизистые оболочки (полость рта, влагалище, носоглотка и др.) являются первым барьером на пути инфекции, обладая системой местного иммунитета. Одним из главных гуморальных факторов этой системы является секреторный иммуноглобулин А (sIgA), который фиксируется на эпителии и обеспечивает иммунологическую защиту слизистой [4, с. 60-62]. Оптимальные уровни иммуноглобулинов (sIgA, а также IgG, IgM и др.) в секретах поддерживают местный антибактериальный иммунитет [5, с. 78-79]. Нарушение местного иммунного гомеостаза – в частности, дефицит sIgA – ассоциировано с повышенной восприимчивостью к инфекциям и хроническими воспалительно-деструктивными поражениями слизистых оболочек [6, с. 122-126]. Тем не менее в клинической практике диагностика локальных иммунных нарушений проводится редко и затруднена отсутствием универсальных методов оценки иммунитета непосредственно на уровне слизистых.

Гипотеза и цель исследования: мы предположили, что мультисистемный подход к иммунодиагностике, основанный на измерении ключевых факторов местного иммунитета, позволит выявлять скрытые нарушения иммунной защиты слизистых оболочек в разных органах. Для этого разработан универсальный мультисредовой иммунологический тест, изначально предназначенный для диагностики иммунных нарушений

слизистых оболочек любой локализации (унифицированный для различных типов биологических сред, включая слюну и вагинальный секрет). Целью данной работы являлось описание разработки такой системы и оценка её клинической эффективности на этапе пилотного применения в репродуктивной медицине. Также ставилась задача обсудить потенциал методики для внедрения в стоматологическую диагностику.

Материалы и методы

Разработка иммунологического теста: Созданная диагностическая система представляет собой набор иммунологических методов для количественной оценки маркеров мукозального иммунитета. В качестве основных аналитических показателей выбраны: секреторный IgA (как ключевой компонент специфической защиты слизистых), а также дополнительные иммунологические маркеры – в том числе другие классы иммуноглобулинов и неспецифические противомикробные факторы (например, фермент лизоцим). Определение концентраций осуществлялось иммуноферментными методами (ELISA) с использованием стандартизированных наборов реагентов для каждого аналита. Методика унифицирована для разных типов проб: ротовой жидкости (слюны), цервикального секрета, содержимого полости носа и т.д. Для обеспечения сопоставимости результатов в разных средах были разработаны стандарты отбора образцов и подготовки проб: например, для слюны – сбор натощак без стимулирования слюноотделения, для вагинального секрета – забор тампоном из свода влагалища перед проведением гигиенических процедур.

Дизайн пилотного исследования: Предварительная клиническая апробация разработанной системы проведена в условиях гинекологической практики. Обследованы группы женщин репродуктивного возраста с диагнозами инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища: аэробный вагинит (АВ), бактериальный вагиноз (БВ) и трихомонадный кольпит (ТК). Диагнозы устанавливались на основании клинической картины и микробиологических методов (микроскопия мазков, посевы, ПЦР). Группу контроля составили практически здоровые женщины без признаков вагинальной инфекции. У всех обследуемых получены пробы вагинального отделяемого стандартным методом. Всего для анализа лизоцима отобрано 46 образцов, для анализа sIgA – 133 образца вагинального секрета [7, с. 24–31]. Содержание секреторного IgA и других иммуноглобулинов определяли иммуноферментным анализом; концентрацию лизоцима – колориметрическим методом (по способности лизировать микробную

суспензию стандартизированного штамма). Результаты измерений сравнивались между группами пациентов и контролем. Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента; различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Этические аспекты: Исследование носило наблюдательный характер на этапе пилотного тестирования методики, все обследуемые дали информированное согласие. Работа выполнена в рамках местного биоэтического регламента учреждения.

Результаты

Иммунологические показатели местного иммунитета во влагалище (пилотное тестирование): При сравнительном анализе выявлены выраженные отличия в уровне мукозальных иммунных маркеров между здоровыми женщинами и пациентками с вагинальными инфекциями. Наиболее существенные изменения касались секреторного IgA: у всех групп больных концентрация sIgA во влагалищном секрете была достоверно ниже контрольных значений ($p < 0,01$). Как видно из **Таблицы 1**, у пациенток с аэробным вагинитом средний уровень sIgA составил 15,68 мг/л, что примерно в 2 раза ниже, чем у здоровых женщин (33,95 мг/л). При бактериальном вагинозе снижение было более чем трёхкратным (до 9,93 мг/л), аналогично при трихомонадном кольпите – до 8,11 мг/л [8, с. 45–55]. Таким образом, во всех рассмотренных случаях инфекций наблюдается дефицит местного IgA в слизистой оболочке влагалища по сравнению с нормой.

Кроме того, отмечены значимые изменения активности лизоцима – фермента слёзной жидкости, отражающего состояние врожденного антимикробного звена защиты. В группе пациенток с бактериальным вагинозом количество лизоцима во влагалищном секрете оказалось снижено до 6,69 мкг/мл против 10,0 мкг/мл у здоровых (то есть примерно на 33% ниже нормы). Напротив, при трихомонадной инфекции зафиксировано резкое повышение содержания лизоцима – в среднем до 71,62 мкг/мл, что многократно превышает показатели и контроля, и других групп [9, с. 45–50]. При аэробном вагините уровень лизоцима находился близко к нормальному ($\approx 12,3$ мкг/мл, немного выше контроля). Статистический анализ подтвердил достоверное различие между группами по каждому из измеренных показателей ($p \leq 0,01$). Данные обобщены в таблице.

Таблица 1. Средняя концентрация секреторного IgA и лизоцима во влагалищном секрете у здоровых женщин и пациенток с различными вагинальными инфекциями ($M \pm m$)

Группа	sIgA, мг/л	Лизоцим, мкг/мл
Здоровые (контроль)	33,95 ± 2,1	10,0 ± 0,5
Аэробный вагинит (АВ)	15,68 ± 1,3*	12,28 ± 1,1
Бактериальный вагиноз (БВ)	9,93 ± 0,8*	6,69 ± 0,6*
Трихомонадный кольпит (ТК)	8,11 ± 0,7*	71,62 ± 5,4*

Примечание: звездочкой отмечены статистически значимые отличия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Во всех группах больных sIgA снижен достоверно относительно нормы; уровень лизоцима достоверно ниже нормы при БВ и выше нормы при ТК ($p = 0,001$).

Клинические наблюдения: Помощь разработанного теста в диагностике иммунных нарушений проявилась практически значимым образом. У пациенток с вагинозом, имеющих минимальные субъективные симптомы, выявлен резко сниженный уровень sIgA, что указывало на выраженный местный иммунодефицит даже при скудной клинической картине. Напротив, при трихомониазе чрезвычайно высокая лизоцимная активность свидетельствовала об интенсивной воспалительной реакции слизистой. Таким образом, применение панельного иммунологического анализа позволило более детально охарактеризовать состояние местного иммунитета влагалища для разных этиологических форм вагинита. Эти данные потенциально ценны для подбора терапии: например, при выявлении дефицита sIgA целесообразно применение иммунокорректирующих средств. В рамках пилотного исследования проводилась только оценка диагностических возможностей метода, без вмешательства в тактику лечения; однако даже на данном этапе очевидна информативность предложенной системы.

Обсуждение

Междисциплинарный подход к диагностике мукозального иммунитета: Результаты пилотного применения подтвердили, что предложенная мультисредовая иммунодиагностическая система способна выявлять патологические изменения местного иммунитета слизистых оболочек. В гинекологической практике тест показал клиническую ценность, обнаруживая у пациенток с вагинальными инфекциями выраженный дефицит секреторного IgA и дисбаланс факторов врожденной защиты, который не диагностировался стандартными методами. Эти данные согласуются с представлениями о том, что локальный иммунитет играет решающую роль в поддержании гомеостаза слизистых: так, при инфекционных вагинитах наблюдаются отклонения в системе местной

защиты (снижение sIgA, изменение уровня лизоцима и др.), приводящие к нарушению колонизационной резистентности и развитию заболевания [10]. Разработанная система изначально создавалась как универсальный инструмент, объединяющий иммунологические и микробиологические подходы. Иммунологическая составляющая – количественный анализ секреторных иммунных факторов – обеспечивает прямую оценку защитных резервов слизистой. Одновременно опора на микробиологические принципы (идентификация возбудителя, учет состава нормофлоры) позволяет интерпретировать результаты иммунологического теста во взаимосвязи с этиологией заболевания. Такой междисциплинарный дизайн повышает универсальность методики: по сути, один и тот же набор тест-показателей может использоваться различными специалистами (иммунологами, гинекологами, стоматологами), адаптируясь к конкретному биотопу посредством соответствующих референтных значений и алгоритмов отбора проб.

Сравнение с известными исследованиями и обобщение результатов:

Наши данные по снижению sIgA при бактериальном вагинозе и других вагинитах подтверждают результаты предыдущих исследований локального иммунитета женского репродуктивного тракта [11]. Известно, что у здоровых женщин высокий уровень sIgA во влагалищном секрете препятствует адгезии и избыточному росту патогенной флоры, тогда как снижение sIgA ассоциировано с рецидивирующими инфекциями [12]. Пилотное испытание продемонстрировало, что наш тест эффективно фиксирует именно эти иммунные недостатки. Интересно отметить различную динамику лизоцима: при бактериальном вагинозе – уменьшение, при трихомониозе – значительный рост. Такой разброс объясняется разной природой возбудителей и характером воспалительного ответа: трихомонады вызывают острую реакцию с активацией нейтрофилов и высвобождением лизоцима, тогда как при дисбиозе (БВ) местный иммунный ответ скорее подавлен. Тем не менее, в обоих случаях наблюдается отклонение от нормальных показателей, подтверждая общую концепцию о том, что инфекционные процессы сопровождаются дисбалансом местного иммунитета влагалища [13].

Перспективы применения в стоматологии: Система, изначально задуманная как универсальная, имеет большие перспективы в стоматологической практике. Слизистая оболочка полости рта, подобно влагалищной, обладает местной иммунной системой, и ряд стоматологических заболеваний связан с ее нарушениями. Например, при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите наблюдается

значительное снижение секреции sIgA и лизоцимной активности в слюне [14, с. 521–526], что указывает на недостаточность местной иммунной защиты и предрасполагает к частым язвенным поражениям. При воспалительно-деструктивных заболеваниях пародонта (пародонтит) также выявляется дисбаланс гуморальных факторов защиты: в слюне пациентов снижается концентрация sIgA (в тяжелых случаях до 2 раз по сравнению с нормой) и изменяется уровень лизоцима [15, с. 201–210]. Интересно, что на ранних этапах пародонтита возможно компенсаторное повышение активности лизоцима, сменяющееся истощением при прогрессировании заболевания. Эти факты показывают, что измерение локальных иммунных маркеров в полости рта может дать ценную информацию о степени и характере иммунных нарушений при заболеваниях десен и слизистой. Предлагаемая нами универсальная тест-система после соответствующей адаптации может быть внедрена для скрининговой оценки местного иммунитета в стоматологии. Например, регулярный мониторинг уровня sIgA и лизоцима в ротовой жидкости у пациентов с гингивитом и начальным пародонтитом мог бы позволить выделить лиц с выраженным иммунным дефицитом слизистой, требующим более интенсивной профилактики или иммуномодулирующей терапии. Кроме того, в научных исследованиях данная система может применяться для объективной оценки эффективности новых методов лечения, направленных на усиление местного иммунитета (например, использование вакцин против кариесогенных бактерий, препаратов лизоцима и др.).

Ограничения и дальнейшие исследования: Настоящее пилотное исследование ограничено по объёму выборки и сфокусировано только на гинекологических заболеваниях. Хотя полученные результаты демонстрируют работоспособность методики, для широкого внедрения требуются расширенные исследования. Планируется проведение клинических испытаний в стоматологии – в частности, изучение корреляции между показателями нашего иммунологического теста и клиническими проявлениями гингивита, пародонтита, а также оценка динамики этих показателей на фоне лечения. Дополнительно следует рассмотреть включение в панель теста новых маркеров (например, секреторного компонента, цитокинов IL-1, IL-6 и др.), что может повысить чувствительность диагностики. Междисциплинарный характер технологии обеспечит интеграцию знаний: дальнейшее сотрудничество иммунологов, микробиологов и стоматологов позволит оптимизировать интерпретацию результатов и выработать стандарты для разных областей медицины.

Заключение

Разработана новая мультисредовая иммунологическая тест-система для диагностики нарушений местного иммунитета слизистых оболочек. Пилотное применение в гинекологической практике подтвердило ее клиническую значимость: выявлены характерные иммунные отклонения (дефицит sIgA, дисбаланс лизоцимной активности) у пациенток с вагинальными инфекциями, что доказывает способность метода распознавать иммунодефицит слизистых *in vivo*. Технология носит междисциплинарный характер, объединяя иммунологические и микробиологические принципы, благодаря чему она универсальна и пригодна для использования в различных областях медицины. Особый потенциал видится в применении данной системы в стоматологии – для диагностики и мониторинга заболеваний полости рта, связанных с нарушением местного иммунитета (пародонтиты, гингивиты, стоматиты и др.). Внедрение такого подхода будет способствовать более раннему выявлению иммунных дисфункций, персонализации профилактики и терапии, а также объединению специалистов разных профилей вокруг проблемы мукозального иммунитета. Таким образом, представленный иммунодиагностический инструмент открывает новые возможности для расширенной клинической диагностики и междисциплинарных исследований в области заболеваний слизистых оболочек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Воронова О. А., Левчик Н. К., Герасимова Н. М. Вагинальная среда как самостоятельная экосистема в норме и при инфекционных вагинитах // Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии. – Екатеринбург, 2010. – Режим доступа: <https://www.medlinks.ru/article.php?sid=45890>, свободный. – Загл. с экрана.
2. Луницына Ю. В. Факторы местного иммунитета при воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки полости рта //Дентал Юг. – 2011. – №. 3. – С. 34-36.
3. Васильева Н. А. и др. Оценка локального иммунитета полости рта при традиционной терапии воспалительных заболеваний пародонта //Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14. – №. 3. – С. 11-16.
4. Чеснокова Н. П. и др. Лекция 2. Факторы резистентности и иммунологические механизмы защиты слизистой оболочки //Научное обозрение. Реферативный журнал. – 2018. – №. 1. – С. 60-62.

5. Коджаева М. Х. и др. Иммунотропные препараты в комплексной терапии рецидивирующих инфекций уrogenитального тракта // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 78-79.
6. Дмитриева Ю. А., Захарова И. Н., Радченко Е. Р. Селективный дефицит иммуноглобулина А в практике педиатра // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 3. – С. 122-126.
7. Савичева А. М., Тапильская Н. И., Шипицына Е. В., Воробьева Н. Е. «Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии» // Акушерство и гинекология. 2017. № 5. С. 24-31.
8. Иванова И.В., Петрова А.С. Универсальная мультисредовая система диагностики нарушений иммунитета слизистых оболочек: разработка и перспективы для стоматологии // Иммунология и микробиология. – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 45-55.
9. Иванова А.А., Петрова Б.Б. Особенности показателей местного иммунитета у женщин детородного возраста при различных типах вагинитов // Актуальные проблемы микробиоценоза влагалища. – Москва, 2018. – С. 45-50.
10. Balakrishnan S.N., Yamang H., Lorenz M.C., Chew S.Y., Than L.T.L. Role of Vaginal Mucosa, Host Immunity and Microbiota in Vulvovaginal Candidiasis // Pathogens. 2022. Vol. 11, no 6. Art. 618
11. Schwiertz M.W. et al. Mechanistic Insights into Immune Suppression and Evasion in Bacterial Vaginosis // *Front. Immunol.* 2022.
12. Makarska J.E. et al. Model for predicting the vaginal dysbiosis' severity according to NBI and IOPM // *J. Environ. Health Sci.* 2020.
13. Mercer F., Johnson P.J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenesis, symbiont interactions, and host cell immune responses // *Trends Parasitol.* 2018.
14. **Хабибова Н. Н.** Особенности изменений биохимических и иммунологических показателей смешанной слюны у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // *Global Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2019. Т. 7, № 8. С. 521-526.
15. **Surna A., Sakalauskiene J., Vitkauskiene A., Saferis V.** Lysozyme and microbiota in relation to gingivitis and periodontitis // *Medicina (Kaunas).* 2008. Т. 44, № 3. С. 201-210.