

УДК [616.31-078:57.083.3:616—003.218-008.817]-053.2:612.017.1

Abstract

**R. S. Nazaryan,
M. V. Tkachenko,
N. I. Kovalenko,**

*Kharkiv National Medical University,
4 Nauky ave., Kharkiv, 61022,
Ukraine*

**LOCAL IMMUNITY DISORDERS OF ORAL CAVITY
IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS**

Actuality: The nature of the pathological changes of the oral cavity tissues and teeth in cystic fibrosis is not described sufficiently in the literature. Further study of the dependence of dental diseases development in children on primary somatic disease is necessary.

Objective: Determination of the relationship between the state of microbiota of oral cavity and the level of the local immune reactivity in children with cystic fibrosis.

Materials and methods: For this goal 41 children aged 2 to 17 years were examined. The basic group included children with cystic fibrosis (n = 23) who were diagnosed with periodontal and tooth disease, and group of control consisted of their coevals without concomitant somatic pathology and who had not cystic fibrosis (n = 18).

The survey included patients' medical history, clinical examination of the oral cavity, definition of the Green-Vermillion hygiene index and gingivitis index (PMA), urease activity by the reaction of urea to form ammonia and lysozyme by the bacteriological method using a substrate suspension *Micrococcus lysodeiaticus*.

Degree of dysbiosis of oral cavity was determined by enzymatic method after A. P. Levitsky and others by correlation of the relative activity of urease and lysozyme.

For evaluation of local immunity state the levels of immunoglobulins IgA, IgM, IgG and secretory immunoglobulin sIgA were determined by ELISA.

Results and discussion: The study found significant increase of urease activity in 2 times and reduction of lysozyme activity almost in 1.5 times in the saliva of children with cystic fibrosis compared with the healthy children. While there were decrease of secretory IgA concentration in 1.3 times and increase of concentrations of other immunoglobulins such as IgA – 2 times, IgG – 1.4 times and IgM – 1.5 times in children with cystic fibrosis compared to the group of control. Disorders of local immunity were accompanied by the growth of oral dysbiosis by 3 times. Most of the sick children were marked unsatisfactory and poor state of oral hygiene due to Green-Vermillion index, moderate and severe degree of gingivitis after the papillary-marginally-alveolar index. The maximum violations had been registered in children at the age of 2 to 3.

Conclusions: Low level of oral hygiene of children with cystic fibrosis is accompanied by significant increasing of oral cavity dysbiosis degree, which indicates a damage of microbiota caused by first of all decrease of antimicrobial protection.

Local immunity suppression of the oral cavity, which is characterized by decreasing activity of lysozyme and content of secretory IgA in saliva of sick children, is marked in children with cystic fibrosis.

Keywords: lysozyme, urease, immunoglobulins, oral cavity, cystic fibrosis.

Corresponding author: tmvv.13@gmail.com

Резюме

**Р. С. Назарян,
М. В. Ткаченко,
Н. І. Коваленко,**

*Харківський національний
медичний університет, про-
спект Науки, 4, м. Харків,
Україна, 61022*

ПОРУШЕННЯ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

Метою роботи було встановлення взаємозв'язку між станом мікробіоценозу ротової порожнини і рівнем місцевої імунної реактивності у дітей, хворих на муковісцидоз. У ході дослідження виявлене вірогідне зростання у 2 рази активності уреаз та зниження майже в 1,5 рази активності лізоциму у слині дітей, хворих на муковісцидоз, порівняно зі здоровими дітьми. При цьому спостерігалось зниження концентрації секреторного IgA у 1,3 рази і підвищення концентрації інших імуноглобулінів, а саме IgA – у 2 рази, IgG – у 1,4 рази і IgM – у 1,5 рази у дітей, хворих на муковісцидоз, порівняно із контрольною групою. Порушення місцевого імунітету супроводжувалися зростанням дисбіозу ротової порожнини у 3 рази. У більшості хворих дітей відмічався незадовільний та поганий стан гігієни порожнини рота, за індексом Гріна-Вермілліона, та середній і тяжкий ступінь гінгівіту, за папілярно-маргінально-альвеолярним індексом. Максимальні порушення були зареєстровані у дітей 2–3 років.

Ключові слова: лізоцим, уреаз, імуноглобуліни, ротова порожнина, муковісцидоз.

Резюме

**Р. С. Назарян,
М. В. Ткаченко,
Н. І. Коваленко,**

*Харьковский национальный ме-
дицинский университет, про-
спект Науки, 4, г. Харьков,
Украина, 61022*

НАРУШЕНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Целью работы было установление взаимосвязи между состоянием микробиоценоза ротовой полости и уровнем местной иммунной реактивности у детей, больных муковисцидозом. В ходе исследования обнаружено достоверное возрастание в 2 раза активности уреазы и снижение почти в 1,5 раза активности лизоцима в слюне детей, больных муковисцидозом, по сравнению со здоровыми детьми. При этом наблюдалось снижение концентрации секреторного IgA в 1,3 раза и повышение концентрации других иммуноглобулинов, а именно IgA – в 2 раза, IgG – в 1,4 раза и IgM – в 1,5 раза у детей, больных муковисцидозом, по сравнению с контрольной группой. Нарушение местного иммунитета сопровождалось ростом дисбиоза полости рта в 3 раза. У большинства больных детей отмечалось неудовлетворительное и плохое состояние гигиены полости рта, по индексу Грина-Вермиллиона, а также средняя и тяжелая степень гингивита, по папиллярно-маргинально-альвеолярному индексу. Максимальные нарушения были зарегистрированы у детей 2–3 лет.

Ключевые слова: лизоцим, уреаз, иммуноглобулины, ротовая полость, муковисцидоз.

Автор, відповідальний за листування: tmvv.13@gmail.com



Вступ

Муковісцидоз – спадкове, генетично обумовлене захворювання, в основі якого лежить порушення іонного обміну епітеліальних клітин всіх екзокринних залоз організму. Хвороба протікає із порушенням функцій органів дихання, травної, гепатобіліарної та сечостатевої систем. Більшість клінічних проявів пов'язана з продукцією секретів підвищеної в'язкості, що містять надмірну кількість муцинів, ДНК і білку [1]. Одним із джерел ДНК є бактерії. Для хворих на муковісцидоз характерна поліморфність патогенів, і з віком дитини їх спектр розширюється. Із мокротиння хворих виділяються *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavimonas oryzohabitans*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*

Патогени ускладнюють перебіг процесу на тлі порушення як місцевого, так і загального імунітету та запускають запальний процес [2]. У хворих у зв'язку з порушенням мукоциліарного кліренсу розвивається обструкція, яка призводить до інтенсифікації інфекційного процесу і формування замкнутого патологічного процесу: обструкція-інфекція-запалення із пошкодженням тканин [2]. Оскільки порожнина рота має тісний анатомо-функціональний зв'язок з органами дихання, патологічні процеси у будь-якій з цих систем провокують та обтяжують перебіг супутнього захворювання.

Мікрофлорі ротової порожнини належить особлива роль у підтримці стабільного стану здоров'я людини. Резидентна симбіотна мікрофлора забезпечує колонізаційну резистентність певного біотопу. Нормальна мікрофлора слизової оболонки порожнини рота представлена такими видами: *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, вейлонелами, актиноміцетами [3]. Проте, зниження рівня імунітету сприяє розвитку дисбіозу у ротовій порожнині. Відбувається порушення балансу та заміщення мікробних популяцій. Колонізація слизових оболонок дихальних шляхів золотистим стафілококом і грибами *C. albicans* та їх міграція збільшує вірогідність розвитку захворювань ротової порожнини, викликаних вказаними мікроорганізмами.

Визначна роль у розвитку захворювань зубів і пародонту належить стану неспецифічної та специфічної резистентності, які обумовлюють місцевий імунітет ротової порожнини. Виділяють фактори специфічної (секреторний імуног-

лобулін А (sIgA), імуноглобуліни А, М і G) і неспецифічної резистентності (бар'єрні білки-муцини, дефензини, кателицидини, лектини, лізоцим, лактоферин, інгібітори протеаз, цитокини та ін.) [4; 5].

Імуноглобуліни виконують роль антитіл, і найважливіша функція у захисті слизової оболонки порожнини рота належить sIgA. Механізм дії sIgA полягає в тому, що він опосередковано, через активацію фагоцитів, призводить до лізису бактерій, запобігає колонізації ними слизових оболонок та поверхні зубів, нейтралізує віруси [6–10].

Лізоцим є одним із основних факторів неспецифічної резистентності. Біологічна роль ферменту лізоциму не обмежується антибактеріальною дією, він також бере участь у процесах регенерації та загоєнні ран у ротовій порожнині, стимулює фагоцитарну активність лейкоцитів [11].

Характерний для муковісцидозу вид бактерії *P. aeruginosa* здатний до продукції позаклітинних ферментів і токсинів, які викликають руйнування колагену, IgG, IgA і призводять до інактивації інтерферону. Така діяльність інфекційних агентів чинить вплив на стан імунітету хворої дитини.

Мікробіота ротової порожнини, утворюючи біоплівку, попереджує колонізацію біотопу патогенними мікроорганізмами, регулює імунну відповідь на місцевому і системному рівні. Зубний наліт (dental plaque), утворений мікробіотою, за даними різних авторів, в одному грамі містить від 59 до 811 мікробних тіл. Установлено, що має значення не тільки склад, але й локалізація зубного нальоту відносно поверхні епітеліального шару слизової оболонки порожнини рота [12].

Таким чином, на розвиток стоматологічної патології у хворих на муковісцидоз впливає мікрофлора, яка сприяє порушенню захисних імунних механізмів, пошкодженню тканин, а також пролонгує імунодепресивні процеси. Проте, характер патологічних змін у стоматологічному статусі при муковісцидозі висвітлений у літературі недостатньо. Вивчення ризиків розвитку захворювань органів порожнини рота у цьому аспекті є перспективним та актуальним.

Мета роботи – встановлення взаємозв'язку між станом мікробіоценозу ротової порожнини і рівнем місцевої імунної реактивності у дітей, хворих на муковісцидоз.



Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети були обстежені 41 дитина у віці від 2 до 17 років. До основної групи належали діти, хворі на муковісцидоз (n = 23), у яких були діагностовані захворювання зубів і пародонту, а до контрольної – їх однолітки без супутньої загальної соматичної патології і які не мали муковісцидозу (n = 18).

Обстеження пацієнтів включало збір анамнезу, клінічний огляд порожнини рота, визначення індексу гігієни Гріна-Вермілліона [13] та індексу гінгівіту (РМА) [13], збір нестимульованої слини [14] та визначення в ній муцину [15], активності уреазі за реакцією із мочевиною з утворенням аміаку [16], лізоциму – бактеріолітичним методом з використанням як субстрату суспензії *Micrococcus lysodeikticus* [8; 16].

Ступінь дисбіозу ротової порожнини визначали ферментативним методом А. П. Левицького та ін. [16; 17] за співвідношенням відносної активності уреазі та лізоциму.

Розрахунок відносної активності уреазі та лізоциму проводили наступним чином. Спочатку вираховували відносні активності уреазі та лізоциму за формулами:

$$U_{\text{відн}} = \frac{U_o}{U_k}, L_{\text{відн}} = \frac{L_o}{L_k},$$

де U_o і L_o – показники активності уреазі та лізоциму у групи дітей, хворих на муковісцидоз, а U_k і L_k – показники активності уреазі та лізоциму у групи здорових дітей. Ступінь дисбіозу розраховували за формулою:

$$СД = \frac{U_{\text{відн}}}{L_{\text{відн}}}$$

Значення більше 1, але менше 3 оцінювали як помірний дисбіоз, більше 3, але менше 5 – як середній дисбіоз. Ступінь дисбіозу більше 5 свідчить про сильний дисбіоз.

Для оцінки стану місцевого імунітету проводили визначення рівня імуноглобулінів IgA, IgM і IgG та секреторного імуноглобуліну sIgA. Дослідження проводили імуноферментним способом за допомогою аналізатора «Лаблайн-90» і набору реагентів «ХЕМА» (Російська Федерація) методикою, що додається до наборів [18].

Статистична обробка результатів була проведена із застосуванням загально прийнятих методів статистики [19–21] з обчисленням середнього арифметичного (M) і середніх помилок (m). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм достовірності Стьюдента. Ві-

дмінності показників у порівняльних групах вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

У попередніх дослідженнях був проаналізований якісний і кількісний склад мікрофлори зубного нальоту у дітей, хворих на муковісцидоз. Мікробіоценоз зубного нальоту дітей характеризувався активною колонізацією поверхні зубів α -гемолітичними стрептококами, які виділялися в асоціаціях як з грампозитивними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *S. albicans*. Щільність мікробної колонізації складала від 4 до 6 lg КУО/г. З віком у дітей зростає роль *S. aureus* і *S. albicans* в інфекційних процесах ротової порожнини за рахунок зменшення ролі представників нормальної мікрофлори ротової порожнини α -гемолітичних стрептококів і непатогенних нейсерій [22].

На сьогоднішній день доведена провідна роль мікроорганізмів в етіології захворювань пародонту, але аналіз мікрофлори зубного нальоту не дозволяє виділити єдиний бактеріальний патогенний фактор. Провідним етіологічним і патогенетичним фактором запальних захворювань пародонту визнано групу пародонтопатогенних мікроорганізмів, більшість з яких продукують фермент уреазу [23; 24].

Для визначення ступеня мікробного обсіменіння та дисбіозу було проведено дослідження активності уреазі та лізоциму. Виявлене вірогідне зростання у 2 рази активності уреазі у дітей, хворих на муковісцидоз, порівняно з контрольною групою дітей (табл. 1), що свідчить про зростання обсіменіння ротової порожнини. Крім того, у дітей основної групи відмічалось вірогідне зниження майже в 1,5 рази активності лізоциму (табл. 1). Зниження даного показника у хворих дітей вказує на низький рівень місцевого неспецифічного імунітету [11].

Більш наочно ступінь зміни мікробіоценозу ротової порожнини показує ступінь дисбіозу, методика обчислення якого запропонована А.П.Левицьким [17]. У дітей, хворих на муковісцидоз, цей показник збільшується у 3 рази (табл.1, рис. 1). Це свідчить про порушення мікробіоценозу порожнини рота, обумовлене перш за все зниженням рівня протимікробного захисту. Взаємозв'язок вказаних факторів з рівнем гігієнічного стану ротової порожнини [23–25] продемонстровано на рисунку 1.



Таблиця 1 – Показники активності уреази та лізоциму і ступінь дисбіозу у дітей основної і контрольної груп

Група хворих	Уреаза, мкмоль/хв/л	Лізоцим, у.о./л	Ступінь дисбіозу
Контроль	4,472 ± 0,7395	15,75 ± 1,441	1,00
Основна	9,379 ± 2,159*	10,47 ± 1,758*	3,18

Примітка: * – вірогідність змін (p < 0,05) порівняно з контролем

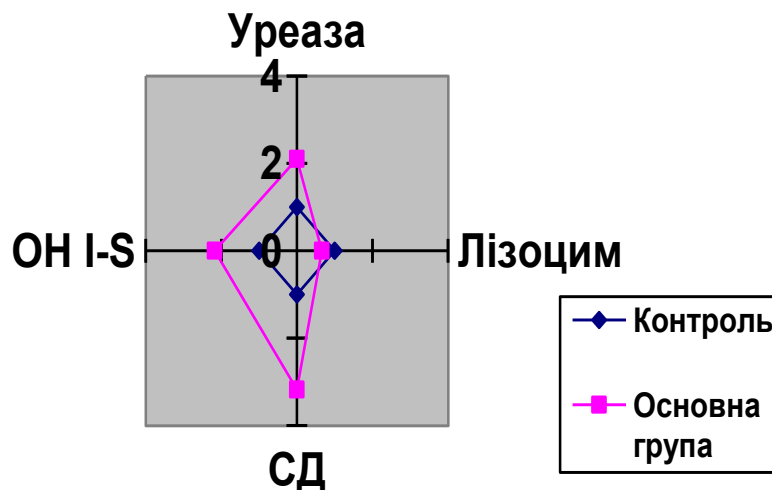


Рисунок 1 – Порівняльна характеристика показників відносної активності уреазної та лізоциму та ступеню дисбіозу й індексу Гріна-Вермільйона

Низька гігієна порожнини рота є суттєвим фактором ризику розвитку захворювань. Оцінка гігієнічного стану ротової порожнини дітей, хворих на муковісцидоз, проведена за допомогою індексу Гріна-Вермільйона, виявила задовільний стан у 4 дітей (17,4%), незадовільний стан у 11 дітей (47,8%) і поганий стан у 8 дітей

(34,8%) (рис. 2а). За даними визначення індексу ПМА, у 5 дітей (21,7%) показники індексу знаходилися в межах менше 25% (легкий ступінь гінгівіту), у 8 дітей (34,8%) був виявлений середній ступінь гінгівіту, а у 10 дітей (43,5%) – тяжкий ступінь (рис. 2б).

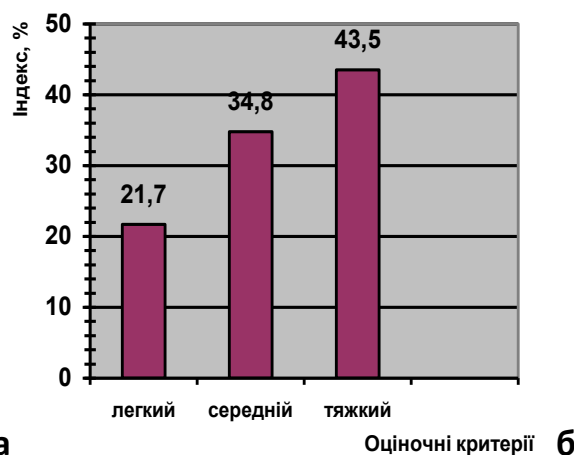
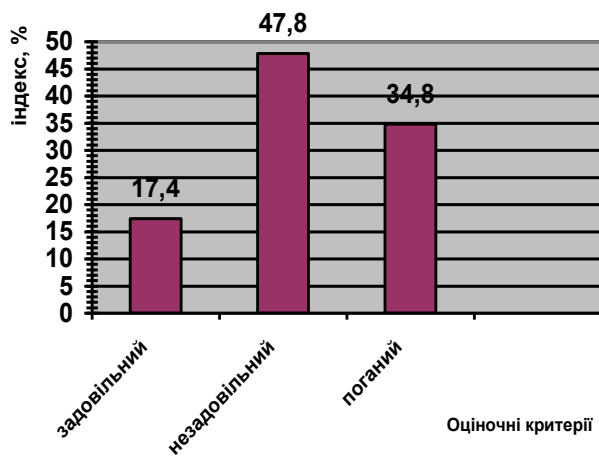


Рисунок 2 – Показники стану гігієни порожнини рота та пародонту: а – за індексом Гріна-Вермільйона (ОН I-S), б – за папілярно-маргінально-альвеолярним індексом (ПМА)

З метою виявлення залежності ступеня дисбіозу від віку діти, хворі на муковісцидоз, були поділені на групи: 1-а група – до 3-х років, 2-а група – 4–7 років, 3-я група – 8–12 років, 4-а

група – 13–17 років. Найвищий рівень дисбіозу спостерігався у дітей від 2 до 7 років (табл. 2, рис. 3), що було зумовлене, зокрема, зниженням активності лізоциму у 1,7 і 1,8 рази відповідно у



хворих 1-ї та 2-ї вікових груп порівняно з контрольною групою. Наслідком порушення місцевого захисту ротової порожнини є зростання рівня обсіменіння дослідженого біотопу, підтве-

рдженням чого є вищий рівень активності уреаз у дітей указаних груп (табл. 2, рис. 3) порівняно зі старшими віковими групами.

Таблиця 2 – Показники активності уреаз та лізоциму і ступінь дисбіозу у дітей, хворих на муковісцидоз залежно від віку

Група	Вік, роки	Уреаза, мкмоль/хв/л	Увідн	Лізоцим, у.о./л	Лвідн	СД
1	2–3	10,19±1,56*	2,28	9,21±0,19*	0,58	3,9*
2	4–7	11,41±1,20*	2,55	8,64±0,75*	0,55	4,6*
3	8–12	8,61±2,30*	1,93	10,95±1,51*	0,69	2,8*
4	13–17	8,91±2,16*	1,99	10,72±1,94*	0,68	2,9*

Примітка: * – вірогідність змін (p<0,05) порівняно з контролем

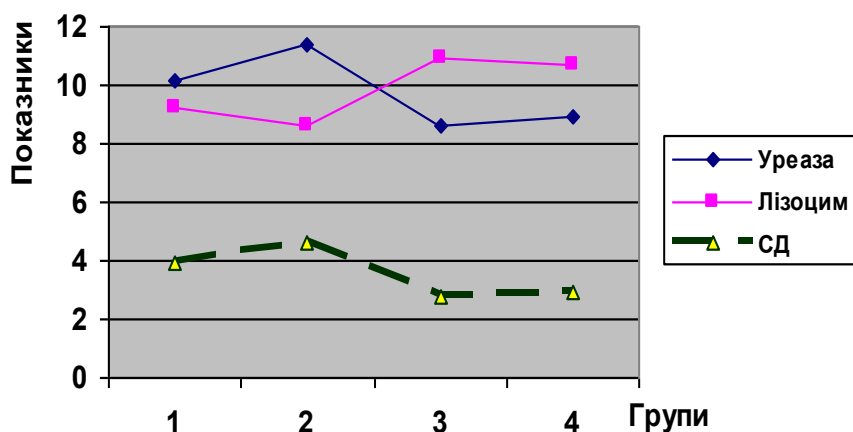


Рисунок 3 – Динаміка активності уреаз та лізоциму і ступеня дисбіозу у дітей, хворих на муковісцидоз залежно від віку

Одним із захисних білків слини є муцин, який обумовлює міцелярну будову ротової рідини, бере участь в утворенні пелікули і зубного нальоту на емалі зубів. При аналізі вмісту муцину у ротовій рідині дітей обох груп не було виявлено вірогідної відмінності між показниками, хоча і спостерігалася тенденція до зменшення кількості муцину у дітей, хворих на муковісцидоз, до 2,17 + 0,38 г/л при 2,47 + 0,7 г/л у групі контролю. За даними деяких авторів, деякі бактерії, у тому числі синьогнійна паличка, золотистий стафілокок, пневмокок та гемофільна паличка активують рецептори на поверхні клітинної мембрани, стимулюючи таким чином виробництво муцину [26; 27]. Підвищений рівень обсіменіння ротової порожнини дітей, хворих на муковісцидоз, можливо, впливає на вміст муцину та, як наслідок, на реологічні властивості ротової рідини.

Важливим механізмом антибактеріального захисту порожнини рота є синтез імуноглобулінів, які захищають слизові оболонки ротової порожнини, блокуючи адгезію бактерій до поверхності клітин слизових оболонок й емалі зубів, чим запобігають проникненню мікроорганізмів у тканини. За даними авторів [28], більшість антитіл слини становлять секреторні імуноглобуліни sIgA (90–98 %) і IgG (1–10 %), але в ротовій рідині є також IgM, IgD, і IgE [29; 30]. Секреторний імуноглобулін А є основною ефекторною молекулою системи мукозального імунітету. Антиадгезивні властивості sIgA обумовлюють його антибактеріальні та протівірусні властивості. При дефіциті sIgA знижується місцевий імунітет ротової порожнини і розвиваються запальні процеси [31–33].

При визначенні рівнів імуноглобулінів у ротовій рідині дітей були виявлені вірогідні від-



мінності у всіх показниках основної групи порівняно із групою контролю (табл. 3). При цьому спостерігалось зниження концентрації sIgA у дітей, хворих на муковісцидоз, у 1,3 рази і підвищення концентрації інших імуноглобулінів, а саме IgA – у 2 рази, IgG – у 1,4 рази і IgM – у 1,5 рази (рис. 4) порівняно із контрольною групою. Причиною зниження рівня sIgA можна вважати

активну дію мікробних гідролаз, які здатні розщеплювати димерну форму IgA [34; 35], що підтверджується високим рівнем дисбіозу ротової порожнини у дітей, хворих на муковісцидоз. Підвищення ж рівня інших імуноглобулінів пов'язане з механізмом транспорту через епітеліальний бар'єр, який забезпечує заміщення дефіциту sIgA [36].

Таблиця 3 – Вміст імуноглобулінів у змішаній слині дітей основної й контрольної груп, мг/л

Групи	sIg A	Ig A	Ig G	Ig M
Контроль	123,2 ± 9,41	1,95 ± 0,46	2,02 ± 0,32	3,32 ± 0,60
Основна група	93,03 ± 15,98*	4,05 ± 0,77*	2,92 ± 0,39*	5,05 ± 0,53*

Примітка: * – вірогідність змін (p < 0,05) порівняно з контролем

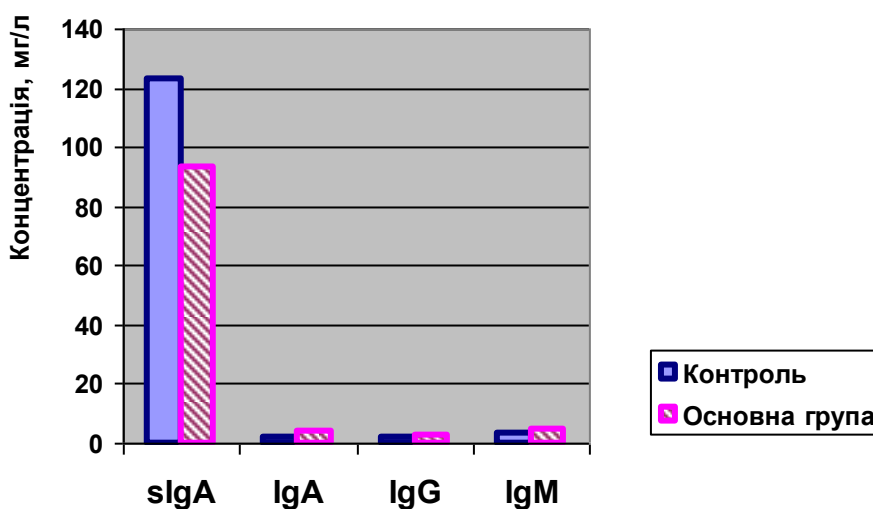


Рисунок 4 – Порівняльна характеристика вмісту імуноглобулінів у змішаній слині дітей контрольної і основної груп

При дослідженні вмісту імуноглобулінів у змішаній слині дітей, хворих на муковісцидоз, було виявлено, що найнижчий рівень sIgA спостерігався у дітей 1 групи (табл. 4, рис. 5а). Ві-

рогідне зростання концентрації інших імуноглобулінів порівняно з контролем відбувалося у всіх вікових групах без істотних відмінностей між окремими віковими групами (рис. 5б).

Таблиця 4 – Рівні імуноглобулінів у ротовій рідині дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від віку, мг/л

Група	Вік, роки	sIgA	IgA	IgG	IgM
1	2–3	81,79 ± 10,14	4,04 ± 1,05	2,81 ± 0,27	4,89 ± 1,1
2	4–7	91,40 ± 8,17	4,12 ± 0,81	3,13 ± 0,32	5,18 ± 0,23
3	8–12	93,07 ± 15,18	4,14 ± 0,67	3,02 ± 0,47	4,96 ± 0,36
4	13–17	94,70 ± 19,46	3,69 ± 0,62	2,68 ± 0,39	5,09 ± 0,53

Примітка: * – вірогідність змін (p < 0,05) порівняно з контролем



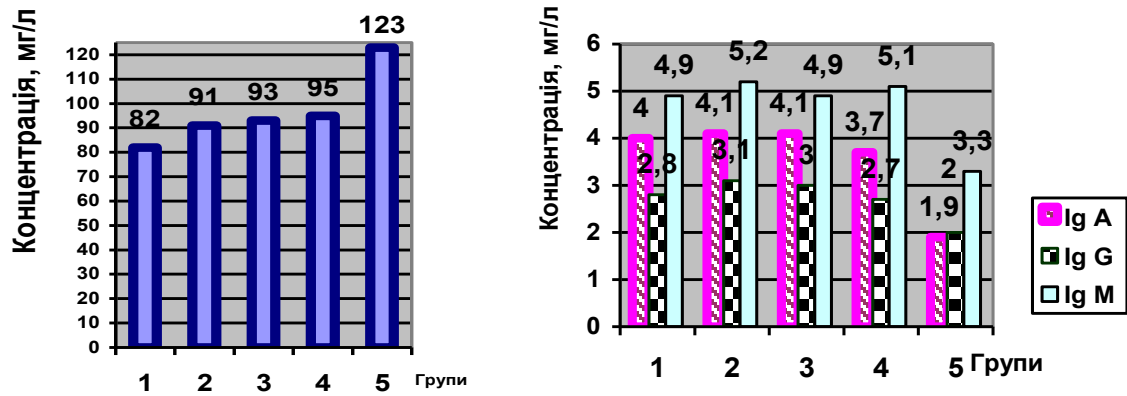


Рис. 5. Порівняльна характеристика вмісту імуноглобулінів у слині дітей, хворих на муковісцидоз, залежно від віку: а – sIgA, б – IgA, IgG, IgM; групи: 1 (0–3 роки), 2 (4–7 років), 3 (8–13 років), 4 (14–17 років), 5 (контроль)

Таким чином, отримані результати показали наявність дисбіозу в ротовій порожнині дітей, хворих на муковісцидоз. Дисбіотичні прояви характеризувалися підвищенням обміну дослідженого біотопу та зростанням рівня уреазної активності. При цьому, у більшості хворих дітей спостерігався незадовільний та поганий стан гігієни порожнини рота. Дані проведеного дослідження свідчать про зниження продукції факторів місцевого імунітету, а саме лізоциму та секреторного імуноглобуліну А у змішаній

слині хворих дітей усіх вікових груп. Максимальний дефіцит їх був зареєстрований у дітей 2–3 років. Порушення у системі місцевого імунітету може супроводжуватися подальшим загостренням інфекційнозалежних захворювань ротової порожнини даної категорії дітей. Таке системне захворювання як муковісцидоз призводить до змін імунологічної реактивності організму, зниження захисних реакцій, які забезпечують резистентність тканин ротової порожнини.

Висновки

1. Низький рівень гігієни ротової порожнини дітей, хворих на муковісцидоз, супроводжується вірогідним зростанням ступеня дисбіозу порожнини рота, що свідчить про порушення мікробіоценозу, зумовленого, перш за все, падінням

рівня протимікробного захисту.

2. У дітей, хворих на муковісцидоз, відмічається пригнічення місцевого імунітету порожнини рота, що характеризується зниженням активності лізоциму та вмісту секреторного IgA у ротовій рідині хворих дітей.

References (список літератури)

1. Kashirskaja NJu, Kapranov NI, Tolstova VD, Radionovich IM, Bogdanova TA. [Features of bronchial obstruction in cystic fibrosis – etiopathogenesis and therapy]. Rus. Med. J. 2007;4:247.
2. Kapranov NI. [Cystic fibrosis – state of the art]. Pulmonology. Appendix Cystic Fibrosis. 2006;3–11.
3. Savichuk NO. [Colonization resistance of the oral cavity]. Ukr. med. zhurnal. 2012;4(90). Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/39590>.
4. Drannik GN. Klinicheskaja immunologija i allergologija [Clinical Immunology and Allergology]. Kiev: Poligraf Pljus Publ, 2010. 552 p.
5. Kazmirchuk VE., Mal'cev DV. Posobie po klinicheskoi immunologii dlja prakticheskikh vrachej [Manual of Clinical Immunology for practitioners]. Kiev: Zdorov'ja Ukraїni Publ, 2012. 360 p.
6. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. J. Pathol. 2006;208(2):270–282.
7. Woof JM, Mestecky J. Mucosal immunoglobulins. Immunological Reviews. 2005;206:64–82.
8. Snoeck V, Peters IR, Cox E. The IgA system: a comparison of structure and function in different species. Vet. Res. 2006;37(3):455–467.
9. Fujihashi K, Kato H, van Ginkel FW, Koga T et al. A revisit of mucosal IgA immunity

- and oral tolerance. *Acta Odontol. Scand.* 2001;59(5):301–308.
10. Wines BD, Hogart PM. IgA receptors in health and disease. The Authors J. compilation. 2006;68:103–114.
 11. Levickij AP. Lizocim vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa: KP OGT Publ, 2005. 18 p.
 12. [Immunological aspects of periodontal disease and internal organs]. *News of Medicine and Pharmacy.* 2010;8(321). Режим доступа <http://www.mif-ua.com/archive/article/12379>
 13. Mashhenko IS. Bolezni parodonta [Periodontal diseases]. Dnepropetrovsk: KOLO Publ, 2003. 272 p.
 14. Levickij AP, Den'ga OV, Makarenko OA. Biohimicheskie markery vospaleniya tkanej rotovoj polosti: metod. rekomendacii [Biochemical markers of inflammation of oral tissue: method. recommendations]. Odessa: KP OGT Publ, 2010. 16 p.
 15. Korobejnikova JeN, Il'inyh EI. [Quantification of protein and mucin (glycoprotein) in saliva]. *Clinical Laboratory Services.* 2001;8:34–35.
 16. Levickij AP, Makarenko OA, Selivanskaja IA. Fermentativnyj metod opredelenija disbioza polosti rta dlja skrininga pro- i prebiotikov: metod. rekomendacii [The enzymatic method for the determination of dysbiosis of oral cavity for pro- and prebiotics screening: method. recommendations]. Kiev: GFC Publ, 2007. 26 p.
 17. Levic'kij AP, Makarenko OA, Selivans'ka IO, Den'ga OV, Pochtar VM, Goncharuk SV., inventors. Sposib ocinki disbakteriozu porozhnini rota [Assessment method of oral dysbiosis]. Ukrainian patent, no 16048, 2006.
 18. Instrukcija po primeneniju nabora reagentov dlja immuno-fermentnogo opredelenija sekretornogo IgA v biologicheskikh zhidkostjakh «Sekreornyj IgA – IFA» [Guideline on application of reagents composition for immune-enzyme detection of secretory IgA in biological fluids "Secretory IgA - ELISA"]. M.: Hema-Medika Publ, 2013. 17 p.
 19. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v medikobiologicheskikh issledovanijah s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]. K.: Morion K Publ, 2000. 320 p.
 20. Moskalenko VF. Biostatistika [Biostatistics]. K.: Kniga pljus Publ, 2009. – 256 p.
 21. Rebrova OJu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prkladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. The application of programm package STATISTICA]. M.: MediaSfera Publ, 2003. 312 p.
 22. Nazarjan RS, Tkachenko MV, Kovalenko NI. [Bacterial colonization of the oral cavity in children with cystic fibrosis]. *The unity of science.* 2016, October:135-140.
 23. Ulitovskij SB. Gigiena polosti rta v parodontologii [Oral hygiene in periodontics]. M.: Medicinskaja kniga Publ, 2006. 267 p.
 24. Ulitovskij SB. [Oral hygiene in periodontal diseases]. *New in dentistry.* 2006;7:78–80.
 25. Janushevich OO. Zabolevanija parodonta. Sovremennyj vzgljad na kliniko-diagnosticheskie i lechebnye aspekty. [Periodontal disease. The modern view of clinical, diagnostic and therapeutic aspects]. M.: EJeOTAR-Media Publ, 2010. 160 p.
 26. Zhen G. IL-13 and epidermal growth factor receptor have critical but distinct role in epithelial cell mucin production. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007;36:244–253.
 27. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol.* 2008;70:459–486.
 28. Leito TD, Ligtenberg AJM, Nazmi K, Veerman ECI. Identification of salivary components that induce transition of hyphae to yeast in *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2009;9:1102–1110.
 29. Kinane DF, Lappin DF, Koulouri O, Buckley A. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clin. Exp. Immunol.* 1999;115:534–541.
 30. Novikova ND., Novikov PD. [The spectrum of antibodies to household and epidermal allergens in the saliva and serum of children with bronchial asthma]. *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2003;4:46–51.
 31. Karpuk IJu. [The role of salivary proteins in mucosal immunity]. *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2014;4:79–93.
 32. Taba MJr, Kinney J, Kim AS, Giannobile WV. Diagnostic biomarkers for oral and per-



- iodontal diseases. Dent Clin North Am. 2005;49: 551–571.
33. Lee YH, Wong DT. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. Am. J. Dent. 2009;22:241–248.
34. Marushko JuV, Mel'nikov OF, Zelena NA, Movchan OS. [Local therapy of acute pharyngitis]. Sovr. pediater. 2011;4(38):107–110.
35. Marushko Yu, Melnikov O, Movchan O, Lysovets O. Content of antimicrobial peptides in oropharyngeal secretions of children suffering from acute respiratory diseases. Physiological journal. 2013;59(4):22.
36. Borovskij EV, Ivanov VS, Maksimovskij JuM, Maksimovskaja LN. Terapevticheskaja stomatologija. Uchebnik [Therapeutic dentistry. Textbook]. 2011. Режим доступа file:///C:/Users/59D5~1/AppData/Local/Temp/Rar\$DI00.997/Borovskiy_Terapevticheskaja_stomatologiya._Uchebnik_58019a_250987.fb2

(received 16.01.2017, published online 29.03.2017)

(одержано 16.01.2017, опубліковано 29.03.2017)

