

УНИВЕРЗИТЕТ "Св. КИРИЛ И МЕТОДИЈ" - СКОПЈЕ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ
Клиника за орална хирургија

ИМУНОЛОШКИ ПРОМЕНИ
КАЈ ПАЦИЕНТИ
СО ХРОНИЧНИ ПАРОДОНТИТИ

- магистерски труд -

Оливер В. Димитровски

ментор:
Проф. д-р Југослав Стефановски

Скопје, 2003

УНИВЕРЗИТЕТ "Св. КИРИЛ И МЕТОДИЈ" - СКОПЈЕ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ
Клиника за орална хирургија

ИМУНОЛОШКИ ПРОМЕНИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНИ ПАРОДОНТИТИ

- магистерски труд -

Оливер В. Димитровски



Скопје, 2003

ментор

Проф. д-р Југослав СТЕФАНОВСКИ

членови на Комисијата
за одбрана

Проф. д-р Јордан ЈАНЕВ

Проф. д-р Перко КОЛЕВСКИ

Проф. д-р Југослав СТЕФАНОВСКИ

датум на одбрана

СТОМАТОЛОШКИ НАУКИ - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

СОДРЖИНА

1 – 3	Вовед
4 – 23	Анатомија, физиологија и функција на пародонциумот
24 – 34	Литературен преглед
35 – 36	Цел
37 – 40	Материјал и метод
41 – 70	Резултати
71 – 79	Дискусија
80 – 83	Заклучоци
84 – 91	Литература

ИМУНОЛОШКИ ПРОМЕНИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ХРОНИЧНИ ПАРОДОНТИТИ

Апстракт

Имунолошката реакција ја има централната улога во механизмите на одбраната кои служат за одржување на интегритетот на организмот. Нејзината специфична задача може да се дефинира како задача за разликување на сопственото од туѓото. Со препознавање на туѓото, имунолошкиот систем може да отпочне низ реакции кои конечно ќе доведат до отстранување на причинителот од организмот и зачувување на интегритетот на истиот.

Општо е прифатено мислењето дека периапикалните процеси претставуваат одбрамбена бариера во однос на ширењето на инфективните агенси, нивните продукти и останатите имуногени компоненти од каналот на коренот. Иако патогенезата на хроничните воспалителни заболувања не е целосно расветлена се верува дека имунолошките промени имаат удел во нивното настанување.

Имајќи ги предвид опсервациите во однос на мултифункционалната улога на основните носители на имунитетот инволвирани во хроничната инфламаторна реакција, а во таа смисла, на нивната исклучително важна улога во моделирањето на квалитетот на имуниот одговор, се наметнува и се артикулира основната цел на трудот: верификација на промените во имуноглобулините (ИгГ, ИгА, ИгМ) во серум, верификација на промените во супкласите на Т-лимфоцитите (ЦД3, ЦД4, ЦД8) и верификација на промените во бластната реактивност на класите на лимфоцитите (Т и В).

За реализација на поставените цели на магистерската тема истражувачкиот примерок опфаќа 50 испитаници со клинички и ренгенолошки верифициран хроничен парадонтит примени и третирани на клиниката за орална хирургија.

Испитаниците беа поделени во 2 групи: испитувана група и контролна група. Испитуваната група беше поделена на две подгрупи; првата опфати 25 испитаници со клинички и ренгенолошки верифициран *parodontitis chronica diffusa*, а втора од 25 испитаници со клинички и ренгенолошки верифициран *parodontitis chronica granulomatosa*. Добиените наоди беа споредувани со контролна група која ја сочинуваа 25 здрави испитаници.

Кај сите испитаници, дијагнозата беше поставувана врз основа на темелна анамнеза и прецизен клинички преглед кој опфати екстраорален и интраорален статус и анализа на РДГ-снимка.

Промените во хуморалниот и во целуларниот имунитет беа проследени преку одредување на имуноглобулините во серум според методот на Манцини и Т-клеточните суплопулации (ЦД4, ЦД8), со методот индиректна имунофлуоресценција. Функционалната способност на лимфоцитите беше одредувана со примена на тестот за лимфобластна трансформација (ЛТТ).

Испитувањата беа спроведувани во два наврата: пред хируршкиот третман (апикотомија) и еден месец потоа. Наодите од испитуваните подгрупи беа споредувани помеѓу себе, пред и по терапија, како и со контролната група. Резултати беа статистички обработени според Студентовата t-дистрибуција.

Вредностите на имуноглобулините (ИгГ, ИгМ и ИгА) кај испитаниците со дифузната форма и тие со грануломатозна, се скоро идентични - како пред терапијата, така и по терапијата. ИгА е лесно зголемен и кај двете испитувани подгрупи по терапијата, а ИгГ беше нешто повисок само кај подгрупата со хроничен пародонтит од дифузна форма пред терапијата. Но, сите овие разлики се движат во нормални граници, па оттука разликите не се сигнификантни.

Вредностите на ЦД маркерите кај дифузната форма беа во нормални граници, а тие кај грануломатозната форма беа нешто пониски. Статистичката анализа покажа несигнификантност на разликите за двете испитувани подгрупи, со тенденција за приближување на односот ЦД4/ ЦД8 кај двете испитувани подгрупи кон нормалните вредности.

Споредувајќи ги наодите на ЦД-маркерите кај испитуваната група пред и по терапија кај двете форми хронични пародонтити евидентно е лесно зголемување на вредностите на Т-клетките, помошнички и супресори, но помеѓу нив не беше најдена статистичка значајност на разликите. Од наодите од активната бластогенезата наведуваат на заклучокот дека бројот на хелперните или цитотоксичните клетки е важен, но тој секогаш треба да се проценува преку бластната реактивност.

Иако наодите за хуморалниот и за клеточниот имун одговор кај хроничните пародонтити не покажуваат изразени квантитативни и квалитативни варијации, сепак тие јасно укажуваат на ефикасноста на терапевската интервенција и за имунолошката одбрана на организмот.

Клучни зборови: пародонтит, хроничен; хуморален имунитет; клеточен имунитет; лимфоцити; бластогенеза

IMMUN RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

Abstract

Immunological response represents the major factor influencing defence mechanisms when human organism integrity is under attack. This specific task could be defined as a task for making differentiation among host and lesion. After the lesion has been recognised, the immune system is to be triggered to react with the aim to eliminate the cause of the lesion and maintain the organism integrity.

It is well established that periapical processes represent the defence barrier against spreading of infectious agents, their products and other immune components in the tooth root canal. Even though the pathogenesis of chronic periapical periodontitis is not certain, it is believed that immune response plays a significant role.

Considering information on multifactorial character of principle immunity carriers involved in chronic inflammatory reaction and their extraordinary role in modulation of immune response quality, the aim of this study was designed to confirm immunoglobuline changes in serum (IgG, IgA and IgM), changes of T-lymphocyte subsets (CD3, CD4 and CD8) and verify blast transformation of T- and B-lymphocyte subsets.

The study group consisted of 50 subjects with the diagnosis chronic periodontitis, based on clinical and radiographic data, referred for treatment at the Clinic for Oral Surgery. The study group was subdivided into two subgroups, periodontitis chronica diffusa and periodontitis chronica diffusa subgroup, each comprising 25 subjects. Their results were compared with the control group, comprising 25 healthy individuals.

Diagnosis was obtained after thorough anamnestic investigation, clinical examination (extraoral and intraoral), and radiography analysis.

Humoral and cellular immunity was assessed serum immunoglobulin examination according to the Manzini method; for determination of T-cell subset (CD4 and CD8) activity the method of indirect immunofluorescence was employed. Lymphocyte functional capacity was determined by lymphoblast transformation tests (LTT).

Examinations were performed prior to surgery (apicoectomy) and after a period of one month. Both study subgroups findings were compared with each other, before and after treatment, as well as with the controls. Results were submitted to Student t-distribution statistical analysis.

Immunoglobuline values (IgG, IgM and IgA) in the granuloma and diffuse periodontitis subgroups, before and after treatment, were nearly identical. IgA showed mildly increased values in both subgroups after therapy, while IgG had somewhat higher values for the subgroup with periodontitis chronica diffusa before treatment. Nevertheless, these differences are in the range of normal values and are not statistically significant.

CD4 markers values in the diffuse periodontitis subgroup were normal, while those in the granuloma subgroup were mildly lower. Statistical analysis gave no evidence for significance of differences for both subgroups, showing tendency for CD4/CD8 to reach normal values.

CD-marker values analysis in the both study subgroups, before and after treatment, gave evidence for mild raise of T-cell values (helpers and suppressors), but without any significant difference when comparison between the subgroups was performed. Our findings concerning the active blastogenesis support the conclusion that counts of helper and cytotoxic cells has important role for immune response assessment, but still, evaluation should be based on blast-reactivity.

Although findings on humoral and cellular immune response in chronic periodontitis did not show emphasised quantitative nor qualitative differences, they certainly point to the effect of surgery when immune response is concerned.

Key words: periodontitis, chronic; immunity, humoral; immunity, cellular; lymphocyte; blastogenesis

BOBЕΔ

Хроничните периапикални процеси се заболување од воспалителен карактер локализирани околу врвот на коренот. Се јавуваат како последица на продолжена десеминација на инфекцијата од коренскиот канал, и инфекција која како последица се јавува во самиот перидонциум. Тие како заболувања од воспалителен карактер со неспецифична бактериска етиологија ги имаат сите карактеристики на хроничните воспаленија. Тие представуваат израз на намалена активност на предизвикувачот од една страна и зголемена отпорност на организмот од друга страна, со доминација на пролиферативниот момент, додека алтерацијата и ексудацијата, иако на втор план, сепак се присутни во помала или поголема форма зависно за кој хроничен периапикален процес станува збор. Во зависност од силата на алтерацијата и реакцијата на организмот, хроничниот процес може да се ограничи и веќе во почетокот или пак дифузно да се простира во соседните ткива и коски.

Имунолошката реакција е главен и најсилен дел на општата реактивност на организмот. Во потесен смисол таа ја опфаќа способноста на создавање на антитела и лимфоцити кои специфично ги напаѓаат страните тела, а во поширок смисол се подразбира сите врсти на одбрамбени реакции вклучувајќи ги и неспецифичните. Со исклучок на неспецифичноста за препознавање на туѓото, границата помеѓу специфичните и неспецифичните одбрамбени механизми ја чини способноста на специфичните да го запаметат контактот со антигенот и во наредниот контакт со него појакно да реагираат.

Имунолошката реакција ја има централната улога во механизмите на одбраната кои служат за одржување на интегритетот и идентитетот на организмот. Нејзината специфична задача може да се дефинира како задача за разликување на сопственото од страното. Со препознавање на страното имунолошкиот систем може да отпочне низ реакции кои конечно ќе доведат до отстранување на причинителот од организмот и зачувување на идентитетот на истиот.

Може да се каже дека е општо прифатено мислењето дека периапикалните процеси представуваат одбрамбена бариера према ширењето на инфективните агенси, нивните продукти и останатите имуногени компоненти од каналот на коренот. Периапикалното ткиво кое при тоа се формира претставува динамична творба која е настаната како последица на интеракцијата на клетките кои учествуваат во неспецифичните и специфичните имунолошки механизми на одбраната од една страна и клонови на фибробласти пред

се задолжени за создавање на сврзно ткивната структура на грануломот како и за создавање на фиброзна граница према здравото ткиво. И покрај тоа што има доволно податоци дека имунолошките процеси играат важна улога во настанувањето на периапикалните патози, нивните квалитативните и квантитативните карактеристики не се доволно објаснети. Од тие причини неопходни се прецизни сознанија за типот и односот на имунокомпетентните и акцесорни клетки во периапикалните лезии.

*АНАТОМИЈА,
ФИЗИОЛОГИЈА И
ФУНКЦИЈА НА
ПЕРИОДОНЦИУМОТ*

Анатомски особености на периодонциумот

Периодонциумот е дел од пародонтот и претставува васкуларизирано и инервирано сврзно ткиво, распространето помеѓу компактната на алвеолата и цементот на коренот на забот. Периодонциумот како дел од системот на пародонтот ја обезбедува врската на сите други елементи од пародонтот со виличната коска. Поради тоа некои автори во термиолошка номенклатура го идентификуваат како *articulatio alveolo-dentalis*. Периодонциумот како и останатите составни делови на пародонтот со исклучок на гингивата се од мезодермално потекло.

Независно од различните согледувања кои ткива околу забот припаѓаат на периодонтот, очигледно е дека постои функционално и морфолошко единство меѓу гингивата, алвеоларната коска, периодонтот и забот што со право го носи името "самостоен орган". Schumacher и Shmidt (47) велат дека функционалната поврзаност на пародонтот има генетско-биолошко-физиолошка предиспозиција и препознатлива патофизиолошка клиничка консеквентност.

Периодонциумот се состои од сврзни влакна помеѓу кои се наоѓаат паралелно распространети клетки од формативен и одбрамбен карактер. Колагените влакна кои ја сочинуваат главна маса во периодонциумот се производ на фиброцити. Еден дел од колагените влакна прераспределени во снопчиња од периодонциумот со едниот свој крај се во врска со виличната коска, со периостот (во областа на алвеолата), други со гингивата и пак се прераспределуваат околу *foramen apicale*.

Колагените влакна кои со едниот крај инсерираат во алвеоларната коска, а со другиот во донциумот во литературата се среќаваат како Шарпееви влакна.

Сврзоткивните снопчиња распространети помеѓу алвеоларната коска и цементот на коренот на забот во различна насока осигуруваат врска на забот со алвеолата Seltzer (49) ги посочува следните групи колагени фибрили:

- трансептални фибрили распространети над врвот на алвеолата;
- колагени фибрили почнуваат од работ на алвеолата и завршуваат во цементот на коренот;

- хоризонтални фибрили поминуваат од цементот кон алвеоларната коска и се распространети под прав агол во однос на надолжната осовина на забот;
- косо распространети колагени фибрили кои се сместени по апикално;
- апикално распространети колагени фибрили сместени во областа на апексот на забот.

Според Кудрин (16) клеточниот состав е представен со фибробласти, цементобласти, остеобласти, микрофагоцити, макрофагоцити и др. Покрај ова во периодонциумот се наоѓаат крвни, лимфни садови и нервни влакна.

Функциите на периодонциумот

Најважни функции на периодонциумот се:

- механичко-статична функција, се остварува преку пренесување на цвакопритисокот од коронка на коренот на забот, како и додавајќи го оној од образите, јазикот и усните.
- заштитна функција е последица на одбрамбено клеточните елементи и добро развиен ретикулоендотелен систем.
- трофична функција се остварува благодарение на богатата крвоносна и нервна мрежа во периодонциумот.
- сензорна функција потекнува од изобилието на нервни рецептори и влакна

Патолошки промени во периодонциумот

Поимот периодонтит го објаснува карактерот на патолошкиот процес и неговата анатомотопографска локализација, за разлика од пародонтитот кој не го опфаќа само периодонциумот, туку и останатите пародонтални структури како: цементот, алвеоларната коска и гингивата. Тоа покажува дека терминот периодонтит, во патохистолошка смисла, не го објаснува до крај карактерот на заболувањето, па од тие причини би било поправилно овој патолошки процес терминологски да се формулира како пародонтит.

Вообичаено пародонтитот представува локално воспаление, но продуктите од патофизиолошката активност се присутни во организмот и можат да предизвикаат и соодветна симптоматологија од општ карактер. Доколку инфекцијата е поопсежна, интоксикацијата на организмот е попотенцирана, па може е да настапи клиничка слика на т.н сепса од орален карактер.

Според карактерот на воспалителниот процес пародонтитите ги делиме на акутни и хронични.

Врз текот и карактерот на локалната реакција има општата состојба на организмот. Иако пародонтитите имаат карактер на локален процес тие во извесна мерка имаат влијание врз општиот статус на целиот организам. Според литературата која ни е на располагање заклучивме дека фреквенцијата на пародонтитите не е униморфна. Резимирајќи ги литературните податоци, а поткрепувајќи се на богатата клиничка пракса, со право може да кажеме дека почести се хроничните прогресивни пародонтити (71,52%) потоа следуваат локализираните 13,54%, фиброзните 6,87% Кодукова (14). Во контекст на ова, Свраков (58) наведува податоци според кои 30% од лечените пулпити, порано или покасно се трансформираат во пародонтити.

Класификација и патогенеза на пародонтитите

Првата **класификација**, според Кодукова (14) ја предложил Albrecht во минатиот век базирајќи се единствено на клиничката манифестација, а Изачик ги поделил акутните и хроничните пародонтити на апикални и дифузни.

Според истиот автор, покасно се појавуваат и класификации во кои се земаат во предвид не само клиничките симптоми туку и патоанатомските карактеристики:

1 Акутни пародонтити:

- акутен маргинален пародонтит;
- акутен апикален пародонтит;
- акутен дифузен пародонтит.

2 Хронични пародонтити:

- хроничен фиброзен пародонтит
- хроничен грануломатозен пародонтит

Во литературата (14) се нагласува исклучително практичната важност на предложената класификација на Лукомски. Според неа пародонтитите се делат на две основни групи:

1 Акутни пародонтити:

- акутни серозни пародонтити;
- акутни гнојни пародонтити.

2 Хронични пародонтити:

- хроничен пародонтит;
- хроничен гранулирач фиброзен пародонтит;
- хроничен грануломатозен ки пародонтит.

3 Егзацериран хроничен пародонтит

Грошков (8), врз основа на опсежни проучувања во зависност од причините, ги дели на :

- инфективни
- трауматски
- медикаментозни

По однос на локализацијата на апикални и маргинални, а во зависност од клиничката слика се делат на :

1 акутни (Parodontitis acuta)

2 хронични (Parodontitis chronica fibrosa, Parodontitis chronica granulans, Parodontitis chronica granulomatosa (s.granuloma).

Во зависност од клиничката слика пародонтитите се делат на две групи (14):

1. Parodontitis apicalis acuta

2. Parodontitis apicalis chronica

Свраков (58) ја дал следната класификација:

1 акутни:

- parodontitis acuta serosa
- dontitis acuta purulenta

2 хронични

- parodontitis chronica fibrosa
- parodontitis chronica granulomatosa diffusa
- parodontitis chronica granulomatosa localisata

Истиот автор, во зависност од топографската локализација, ги поделил на четири вида:

- апикални
- маргинални
- странични,
- меѓукорени
- тотални.

Според етиологијата, тој ги поделил на:

1 инфективни пародонтити

2 неинфективни пародонтити

- механички
- хемиски
- алергични

Од клиничко терапевски и практичен аспект пародонтитите се поделени на:

1 акутни пародонтити

- parodontitis acuta serosa
- parodontitis acuta purulenta

2 хронични пародонтити

- parodontitis chronica fibrosa
- parodontitis chronica granulomatosa progresiva(s. difuza)
- parodontitis chronica granulomatosa localisata (s. granulom)

3 Егзарцербации

- parodontitis exacerbata.

Кај инфективните пародонтити основна улога за развитокот има инфекцијата. Патиштата за нејзиното ширење се различни но најчесто настануваат преку кореновиот канал. При воспаление на пулпата можат бактериите и токсините да преминат во периодонциумот и да предизвикаат воспалителна реакција. Друг пат за преминување на инфектот е маргиналниот. Многу автори, меѓу кои Свраков (58), Странски (57) Марченко (28) тврдат дека воспалението на пародонтот може да се дистрибуира и по крвен пат при акутни инфективни заболувања како грип, ангина скарлатина и друго.

Сите заедно се согласни дека воспалението на пародонциумот е предизвикано од полимикробна флора. Така, Марченко (28) во екстрахирираниот материјал пронаошол: *streptococcus viridans*, ентерококи, хемолитички стрептококи, и др.

Nolte (39) утврдил дека од анаеробната флора преовладува *Streptococcus viridans*, хемолитички стрептококи, посебно ентерококусот и во мал процент хемолитички стрептококи главно од H и K - групата.

Во неинфективните пародонтити влегуваат механички (трауматски) предизвикани, хемиски и алергиски пародонтити.

Механичките пародонтити може да се јават како резултат на траума. Најчесто се засегнати фронталните заби. Слабата траума предизвикува реактивна воспалителна реакција, а пулпата се задржува витална. При силна траума може да се предизвика некробиоза и изумирање на пулпата која секундарно се инфицира и инфектот се пренесува на аликалниот периодонциум кој реагира со воспаление. Грошков (8) истакнува дека постојаниот трауматски притисок може да биде етиолошки фактор кој дава нервно-садово растројство и на тој начин предизвикува асептична некроза на пулпата. Следственото инфицирање доведува понатаму до хроничен пародонтит.

Хемиски предизвикани пародонтити се главно последица од стоматолошки манипулации. Најчесто се должат на дејството на арсениковите препарати.

Употребата на медикаменти за антисепса на кореновите канали можат да предизвикуваат воспаление. Такви препарати се: формалин, фенол, царска вода, трикрезол формалин и др.

Медикаментозните пародонтити се најчесто последица на медикаментозна обработка и полнење на кореновиот канал особено кога полнењето излегува преку апексот на забот во периодонциумот.

Во зависност од карактерот на каналното полнење и реактивноста на организмот се јавува воспалителна реакција од различен степен.

Алергиско предизвиканите пародонтити влегуваат во групата на неинфективни. Тие се развиваат кај особи со зголемена реактивност кон медикаментите. Лекарствата со белковинска и комплексна хемиска структура се однесуваат како антигени и предизвикуваат создавање на антитела. Медикаментите со проста хемиска структура (хаптени) можат да се соединат во организмот со серумските протеини и како антиген комплекс да учествуваат во создавањето на антитела. При повторен контакт со медикаментите се јавуваат патолошки промени со специфичен карактер.

Патогенеза

Човечкиот организам реагира на различни етиолошки фактори често пати со исти патогенетски механизми. Инфективните и токсичните дразби, трауматските и хемиските можат да доведат до појава на воспалителна реакција. Етиолошкиот фактор предизвикувајќи алтерација на клетки или ткива, индуцира воспалителна реакција на местото на оштетувањето. При таа реакција се ослободуваат медијатори на воспалението: хистамин, серотонин, ацетилхолин како и ткивни протеолитички ферменти, леукотоксин, некрозин, ексудин и др. (1, 6, 12).

Напоредно со промените кои настануваат со алтерација и ексудацијата во склоп на воспалителната реакција започнува и пролиферативен процес кој е карактеристичен белег на субакутното и хронично воспаление. Пролиферативниот процес завршува со формирање на младо гранулационо ткиво кое последователно преминува во лузна. Воспалителниот процес во периодонтот е во директна зависност од вирулентноста на причинителите, местото и време траењето на дразбите како и од одбрамбената снага на организмот. Оттука, според клиничкиот тек пародонтитите можат да се поделат во две основни групи:

1. *Акутни воспалителни процеси* - се карактеризираат со доминација на алтеративно-ексудативни промени, со пократок и подинамичен клинички тек, а во врска со тоа и со поманифестна клиничка слика.

2. *Хроничните воспалителни процеси* во основа се карактеризираат со пролиферативно-регенеративни патогенетски збиднувања. Тие имаат спор тек и сиромашна симптоматологија.

Parodontitis chronica diffusa се развива како последица од акутниот воспалителен процес, а може да произлезе од секоја фаза на гнојниот процес. Дифузниот процес може да се развива како првичен без да има преовладување на ексудативната фаза кога траумата е слаба при повисока коронка или при патолошка артикулација. Пролиферативните процеси се јавуваат многу често кај хроничните пулпити кога токсичните дразби не се големи. Израз на подобри заштитни механизми е образувањето на гранулационото ткиво, богато со капилари и фибробласни клетки.

Кон периферијата на огништето на воспалението во пародон-тот се откриваат фибробласти, кои кон периферијата преминуваат во зрели фиброцити. Во тој стадиум на воспалителниот процес се појавуваат ендотелни клетки и капилари. Во понапредните фази количеството на плазмоцити се намалува. Некои од нив преминуваат во фибробласти а други се натрупуваат во протоплазмата како хиалини зрнца - телца на Russell кои подоцна се губат. Бројот на фибробласти и фиброцити се зголемува. Се зголемува и бројот на капилари. Може да се забележат пенести клетки, кои содржат во цитоплазмата мноштво на липидни материи. Гранулоцити и лимфоцити не се забележуваат. Во некои случаи меѓу патогениот причинител и заштитните сили може да се јави лабилно-реверзибилно преовладување. Исходот од оваа врска зависи од вирулентноста на микроорганизмот, а и од одбрамбената моќ на организмот. Инхибициониот имун одговор резултира во потенцирање на патогените особини на причинителот со последица акутен воспалителен процес. Оваа фаза завршува со распаѓање на обвивката на гранулационото ткиво. Истовремено се активираат заштитните сили на организмот и гранулационото ткиво почнува да се организира на тој начин наизменично преовладува ексудативна и пролиферативна фаза. Процесот може да заврши со образување на фистула (*parodontitis chronica diffusa cum fistula*).

Parodontitis chronica granulomatosa. Овој облик на пародон-тит е последица на потенцирани заштитни сили на организмот. Тој може да биде произлезе од претходно постоење на акутен воспа-

лителен процес или да се развие директно кога патогениот причинител има слаба вирулентност. Зголемените заштитни способности се изразуваат со создавање на ограничено гранулационо ткиво со фиброзна капсула која има различна дебелина. Од клеточниот состав преовладуваат фибробласти додека клеточните елементи кои го изградуваат гранулационото ткиво се воглавно плазма клетки. На периферијата соединителното ткиво се претвора во фиброзна капсула изградена од фиброцити и фибробласти. Многу често гранулоцитите содржат епителни клетки. Епителот е многуслоен плочест кој го оградува гранулационото ткиво во вид на острови. Тоа се епителните грануломи. Цистичните грануломи и цистите претставуваат шуплини обложени со епител. Промените се јавуваат како резултат на дистрофични и дегенеративни процеси во клетките кои се распаѓаат. Во нив се натрупува ексудат и детритус. Многу често има и холестерински кристали. Испитувањата покажуваат дека околу половина од грануломите имаат епителни клетки во својот состав. Широко е распространето мислењето дека при воспалението епителните остатоци од Хертвиговите канали пролиферираат и образуваат епителни сидови. Со специјална техника за докажување на мастоцитите се потврдува нивното присуство во сите форми на хронични пародонтити и цисти и нивно зголемено присуство при воспаленија отколку во нормалниот периодонт кај здрави луѓе.

Parodontitis chronica fibrosa. Се развива како резултат на силни заштитни механизми на организмот и слаба патогеност на причинителите. Тој може да се развие како самостојна форма при микротраума, хроничен пулпит или во текот на лекувањето на пулпитите. Najžar-Fleger (37) испитувала 230 хронични периапикални пародонтити од кои 13,7% отпаѓале на хроничен фиброзен пародонтит. Од патоморфолошка гледна точка хроничниот фиброзен пародонтит представува грубо влакнесто соединително ткиво пред се цикатризирачко. Во него има огништа на гранулационо ткиво кое се состои од плазмацити и клеточни фибробласти и крвни садови. Соединително ткиво се состои од стапчиња на фибрили, расположени во различни насоки и клетки кои содржат мали јадра. Некои автори како Свраков (58), и Лукомски (21) реферираат за поистоене на мали огништа од лимфоцитна инфилтрација. Тие тврдат дека во регијата на кореновиот врв се среќава зголемено создавање на цемент како резултат на зголемена активност на цементобластите. Хиперцементозата го стеснува периспикалното пространство. Инервацијата на хроничните пародонтити било проучувано од Martineli и Rulli (25). Тие установиле дека гранулоцитите и епителните ткива се добро снабдени со миелински немиелински и неуровегетативни

влакна. Авторите тврдат дека неуровегетативниот систем има интегрирачка улога во развојот на хроничниот воспалителен процес.

Parodontitis chronica exacerbata може да се развие од секоја форма на хроничен пародонтит кога заштитните сили на организмот се ослабени. Најчесто егзацерираат хроничните дифузни пародонтити. Во близина на кореновиот отвор се јавуваат огништа на егзацербација, која го распаѓа гранулационото ткиво. Се развива акутен гноен воспалителен процес кој поминува во субмукозен апцес поради деструкцијата на коската. Со дренажа на гнојот се создаваат услови за хронифицирање на процесот и повторно развивање на гранулационо ткиво.

Клиничка слика и дијагностика на пародонтитите

Клиничката слика на пародонтитите е во директна корелација со анатоомофизиолошките особености на пародонциумот, возраста на пациентот, функционалната преоптовареност присуството на антагонисти, но и видот и вирулентноста на бактериите.

Најлесните видови на пародонтити, вообичаено протекуваат како ограничено локално заболување, без некоја посебна симптоматологија. Оние кои се манифестираат со општа симптоми (фебрилност, малаксалост, промени во крвната слика, и др.), најчесто се поврзани со гнојни процеси во пародонциумот. Во тој случај сериозна опасност представуваат некои хронични пародонтити, бидејќи протекуваат асимптоматски а се откриваат сосем случајно при рендгенграфирање. Такви хронични воспалителни огништа тешки за клиничка дијагностика, можат да го сензибилизираат организмот и се најчеста причина за дентогени фокуси.

Хронични пародонтити

Хроничните пародонтити се чести заболувања на пародонциумот. Додека акутните пародонтити поради својата симптоматологија бараат навремена стоматолошка помош и болниот самиот го посочува болниот заб. За разлика од нив хроничните пародонтити во повеќето случаи протекуваат без особени субјективни знаци. Клиничката слика при различни форми на хроничен пародонтит се со различно изразени симптоми кои се непостојани. Со сигурност

дијагнозата се поставува само со рендгенолошко проследување. Основни симптоми кои зборуваат за хроничен пародонтит се:

1. хиперемија на лигавицата во вестибулумот во областа на апексот
2. слаба осетливост на вертикална перкусија
3. при палпација слаба болка во областа на апексот на забот
4. повеќе непријатно чувство отколку одредена болка

Parodontitis chronica fibrosa asymtomatica. Вообичаено фиброзниот пародонтит протекнува асимптоматски. Болниот само понекогаш може да чувствува болка при притисок. Заболувањето се открива рендгенолошки, случајно или при испитување на фокални инфекции. Објективно при преглед се открива најчесто кариозен или со голема обтурација девитализиран заб. Болки при термички дразби и перкусија отсуствуваат, како и при палпација во областа на апексот. Во некои случаи може да се открие лузна, кога фиброзниот пародонтит е последица од лекуван гноен или хроничен пародонтит.

Рендгенолошки кај фиброзниот пародонтит се забележува проширување на периодонциумот во областа на апексот во форма на капа. Компактата на алвеолата и цементот на коренот не се променети. Понекогаш на рендген снимка може да се одреди и хиперцементоза на коренот. Хиперцементот е израз на добри заштитни сили на организмот и бавен хроничен процес. При такви услови може да се забележи хиперкалцификација на коска изразена како остеосклеротичен прстен околу фиброзниот пародонтит. Во некои случаи кај овој вид на пародонтит сосема ретко постои можност за егзацербација.

Parodontitis chronica diffusa

Неговата симптоматологија во споредба со другите форми на хронично воспаление на периодонциумот е најбогата. Болниот се жали на слаба болка при цвакопритисок, во областа на апексот на забот има осетливост на палпација. Ако има кариозен дефект оптурацијата со храна може да предизвика егзацербација на процесот и спонтанна болка. Преку анамнезата обично се открива рецидивирачки егзацербации, следени со силна болка, зголемена температура, образување на апцес со или без фистулизирање. При вертикална перкусија може да даде осетливост во зависност од тоа во која фаза се наоѓа. Гингивата во пределот на апексот на забот често е хиперемична или со ливидна боја. Лукомски (21) го опишува како карактеристичен знак за дифузниот пародонтит симптомот на

гингивата. Имено, при притисок на гингивата над процесот хиперемичната лигавица побледува и веднаш после тоа се обојува темно црвена до кафеава за време од неколку минути. После тоа се враќа нормалната боја на лигавицата. Тој феномен се објаснува со тоа што со притисок се предизвикува временна стаза на сидовите на крвните садови и како резултат на тоа се јавува успорено крвно снабдување. Друга карактерна особина на дифузниот пародонтит е ограничениот едем на гингивата во тој предел. Доказ за тоа е симптомот на Кране - ако вестибуларно во областа на апексот се притисне лигавицата со некој тап сферичен инструмент ќе се забележи вдлабнување на тоа место, со тоа се докажува едемот. Ако дојде до егзацербација во областа на лигавицата може да се јави фистула од која при притисок излегува гнојна капка. Фистулата всушност го поврзува огништето со усната празнина преку фистулниот отвор. Тој е покриен со гранулирачко ткиво кое излегуваки преку отворот на фистулата и му дава папиломатозен изглед. Кога процесот е во мирување на местото на фистулизирање може да се јавилузна. Палпацијата во областа на апексот во зависност од стадиумот предизвикува послаба или појака болност. Може да се палпира и ресорпцијата на кортикалисот на коската. Регионалните лимфни јазли се зголемени и болни при палпација. Дифузниот пародонтит не дава општи симптоми освен при егзацербација. Рендгенолошки, дифузниот пародонтит се карактеризира со дифузно просветлување во областа на апексот со различни размери. Ламина дура не се прати. Се забележува постепен преод од зоната на коскена деструкција према здравата коска, изразена со слабо затемнување поради декалцификација на воспалената коска во соседство со грануломот. Во понатамошната фаза настапува ресорпција на цементот на коренот. Рендгенолошки тоа се забележува како ресорпција на коренот кои има изглед на косо пресечен конус.

Parodontitis chronica granulomatosa

Симптомите кои се главното обележје на локализираните процеси (грануломи) е значително посиромашна од тие на дифузните. Најчесто процесот протекува асимптоматски слично како и фиброзниот пародонтит и случајно се открива на рендген снимка. Анамнестички може да се установи дека болниот понекогаш чувствува тапа болка во пределот на апексот на забот. Тие болни често завршуваат со појава на фистула од која истекува гној. После извесно време фистулата исчезнува. Во случај на егзацербација клиничката слика наликува на таа кај дифузниот. Вертикалната перкусија обично не е болна, осетлива, а лигавицата на апексот не е променета. Само во случај на егзацербација станува хиперемична и еде-

матозна. Може да се открие цикатрикс од стара фистула. При палпација постои слаба чувствителност. Ренгенската снимка ја потврдува дијагнозата. При хроничните пародонтити таа не е дополнително туку представува главно средство за дијагноза. Се забележува округло или овално просветлување во пределот на апексот на забот чиј дијаметар е до 0,5 cm. Контурите на грануломот се ограничени од здравата коска а околу грануломот често се забележува остеосклеротичен прстен. Диференцијалната дијагноза се поставува врз основа на клинички симптоми, испитување на виталитетот на забот, и на ренгенолошко испитување. Локално грануломатозниот процес се разликува од фиброзниот по слабата чувствителност на палпација и перкусија а по ограниченото просветлување во пределот на апексот на забот се разликува хроничниот дифузен пародонтит.

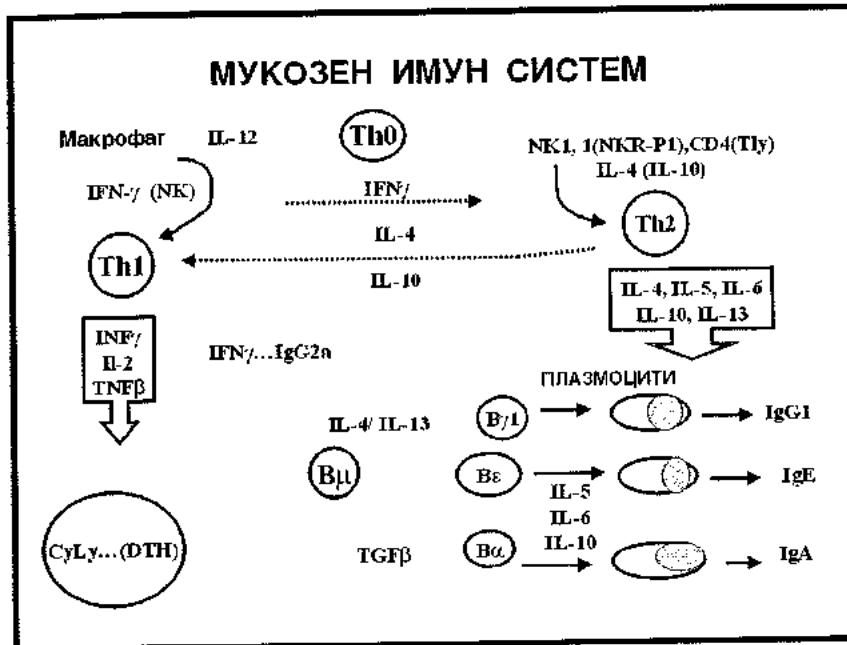
Имунолошки аспекти на хроничните пародонтити

Имунолошката реакција е главен и најсилен дел на општата реактивност на организмот. Во потесен смисол таа ја опфаќа способноста на создавање на одбрамбени клетки кои ги напаѓаат страните тела, а во поширок смисол се подразбира сите врсти на одбрамбени реакции вклучувајќи ги ннеспецифичните и специфичните механизми.

Имунолошката реакција ја има централната улога во механизмите на одбрана кои служат за одржување на интегритетот и идентитетот на организмот. Нејзината специфична задача може да се дефинира како задача за разликување на сопственото од тугото. Со препознавање на тоа што е надвор од организмот имунолошкиот систем може да отпочне низ реакции кои конечно ќе доведат до отстранување на причинителот од организмот и зачувување на идентитетот на истиот.

Имунолошката одбрана во оваа регија ги има сите карактеристики и припаѓа на т.н. дел - мукозен имун систем. На следната страница прикажуваме шема на мукозниот имун систем.

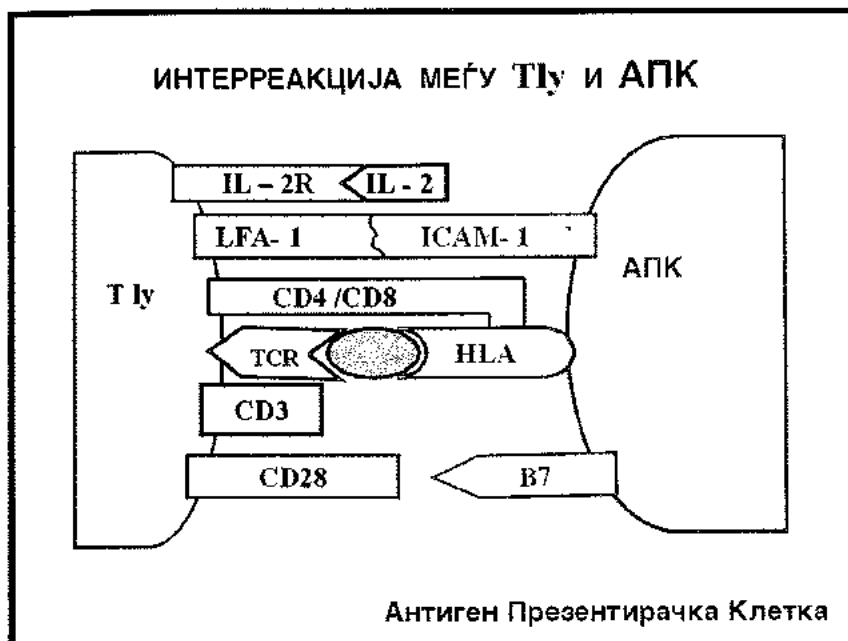
Под дејство на IL-2 лимфоцитите Th0 се активираат како Th1 и Th2, а тој процес го потпомагаат макрофагите со секрецијата на IL-1, и 2, IFN γ . Овие цитокини делуваат на активацијата на NK клетките и на Th2, така што понатака во имуната одбрана се создаваат 2 главни правци: *клеточен имун одговор* манифестиран со



одложена цитотоксичност, потпомогнат од $IFN\gamma$, IL-2 и $TNF\beta$ и хуморален имун одговор што резултира со активација на B-ly кои се трансформираат во плазма клетки. Тие понатака, под дејство на специфични цитокини секретираат специфични класи на имуноглобулини (потпомогнати и од цитокините секретирани од Th2 клетките и од $IFN\gamma$). Двата имуни одговора, клеточен и хуморален исто меѓусебно се потпомагаат со секрецијата и активацијата на специфичните цитокини, кои покрај стимулирачкото дејство, делуваат и имунорегулаторно.

Оралниот мукозен систем ги содржи општите карактеристики кои припаѓаат на хуморалниот, односно целуларниот имунитет, но содржи и свои посебни карактеристики. Овие специфики се состојат пред се во активноста на интраепителните мукозно одомакинети лимфоцити (IELy - Intra Epithelial lymphocytes), но и во присуството на протективни фактори од кои најбитна е населената бактериска флора (инхибира раст на патогени микроорганизми). Од општите карактеристики, за активирање на клеточниот и понатака хуморалниот имун одговор е неопходно делувањето на антиген презентирачките клетки (макрофаги, моноцити, дендритични клетки и др.) кои го прифаќаат туѓиот антиген, го обработуваат, процесираат, прилагодуваат во форма на пептиди, а понатака го презентираат преку ХЛА молекулите од I односно II класа, на TCR - T клеточен рецептор (рецептор на T-лимфоцити). За да настане оваа презентација, која понатака ќе го активира T лимфоцитот, е потребна цитоатхеренција која се обезбедува со делувањето на другите придружни

молекули, кои се наоѓаат на мембраната лимфоцитите и нивните соодветни врски (лиганди). Тоа е прикажано следната шема:



- *Рецепторот IL-2R го прифаќа IL-2;*
- *LFA-1 (лимфоцитфункциониращки антиген 1 ја прифаќа молекулата на ICAM1 (интерцелуларна молекула 1);*
- *CD4 или CD8 се поврзува со молекулата HLA од II, односно од I класа (зависно дали T_H е хелпер или цитотоксичен)*

Друга специфика е постоењето орална имуна толеранција. Оваа толеранција, карактеристична за оралната мукоза, пред се произлегува од протеинските антигени и активноста на T_H. Постојано присутни претходни имунизации, зголемена антигенска доза, разни бактериски токсини, како и определена генетска предиспозиција се водечките фактори за оралната имуна толеранција. Можно е појава на T_H делеција, анергија, како и дејство на супресивните T_H и дејството на факторот бета за раст на T_H (TGF β). Полисахаридни антигени не влијаат на оваа толеранција.

Реакции на преосетливост или алергиски реакции може да предизвикаат лесни оштетувања кои можат да бидат локални и лесни или потешки, па и генерализирани и смртоносни. Сите алергиски реакции се резултат на делување на хуморалните (систем на комплементот, мастоцити и базофили) и целуларни (T-лимфоцити, фагоцити, К-клетки) ефектори. Оштетувањата настану-

ваат кога ефекторите премногу ќе се активираат или кога регулацијата е пореметена. До оштетување во реакциите на преосетливост може да дојде по пат на следниве механизми:

- со активирање на мастоцитите и базофили со имуноглобулини IgE
- со активирање на системот на комплементот, фагоцитите и К-клетки со имуноглобулини IgG и IgM
- со активирање на Т-лимфоцитите (цитотоксични Т-лимфоцити и лимфокини)

Според класичната поделба реакциите под 1 и 2 се реакции на рана преосетливост, а механизмот под 3 е реакција од касен тип, механизмот под 1 е алергиска реакција тип 1, механизмот под 2 е алергиска реакција тип 2 и 3, а механизмот под 3 е алергиска реакција тип 4.

Познато е дека инфекцијата на денталната пулпа може да доведе до формирање на периапексна лезија. Различни се податоците за нумеричката дистрибуција на инфламаторните клеточни елементи во периапексното гранулационо ткиво. Идентификувани се бројни клеточни типови, вклучувајќи ги полиморфонуклеарните леукоцити. Т и В-лимфоцитите, макрофагите, мастоцитите и плазма клетките. Сите наведени клетки имаат способност за учество во цел спектар на имунолошкиот процес вклучувајќи ја и реакцијата на рана и касна преосетливост.

Хуманата периапексната лезија како дефинира Stern (56) е релативно хомогена лезија, а локалната акумулација на воспалителни клетки ја сочинуваат макрофаги, лимфоцити, плазма клетки, неутрофилни леукоцити и фиброваскуларни елементи. Таа е последица на воспаление на пулпата клинички обично е без симптоми и со хроничен тек. Лезијата се развива како одговор на иритантот воведен во периапексното ткиво на коренскиот канал. Причинители можат да бидат:

1. со бактериско потекло (структурални протеини, фрагменти на клеточни видови и метаболити)
2. со потекло од домакилот (како што се со кариес променети дентални протеини или воспалителни продукти).
3. со комбинирано потекло.

Анализите на воспалителниот клеточен инфилтрат во индуцираната периапексна лезија покажува константен состав на инфилтратот. Така Т-лимфоцитите се по бројни во однос на В-лимфоцитите и тоа во пораните фази во развојот на лезијата. Т лимфоцитите кои ги сочинуваат две основни супопулации имаат спротивни регулативни функции во имунолошките одговори. Тоа се помошните индуccionи клетки и Т-killer цитотоксични клетки. Помошните Т-клетки ги потенцираат одговорите на другите имунолошки типови на клетки вклучувајќи ја и продукцијата на антителата на лимфоцитот В. Спротивно на тоа, Т-suppressor клетките негативно ги регулираат тие исти имунолошки феномени.

Помошните Т-клетки доминираат со активната фаза, во тек на развојот на периапексната лезија, додека Т-супресорската подврста на лимфоцитите е здружена со хроничната фаза на воспалението. Таква динамика на помошните Т-клетки и Т-супресори ни навестува дека имуните одговори кои се случуваат внатре на периапексната лезија се високо регулирани. Доминантноста на помошните Т-клетки за време на активната фаза на развојот на периапексната лезија претпоставува да тие клетки со посредни делувања можат да бидат вклучени во коскената деструкција и во делувањата на имуните клетки внатре во периапексната лезија. Помошните Т-клетки се директно одговорни за развојот на периапексната лезија. Тие ги активираат макрофагите кои ги елаборираат монокините и интерлеукините одговорни за коскената деструкција. Тие клетки им помагаат на В-лимфоцитите и ги индуцираат на продукција на антитела против бактериските компоненти. Створените имуни комплекси, кои предизвикуваат остеолиза, покажуваат одредена улога во патогенезата на периапексниот процес.

Многу микробиолошки студии укажуваат дека микроорганизмите не се секогаш присутни во хроничните периапексни лезии. Се смета дека излегувањето на бактериските продукти како и продуктите на изменетото пулпно ткиво од системот на коренскиот канал има исто така важна улога како и стварното присуство на микроорганизмите. На кој начин таквите иританси доведуваат до загуба на коска во периапексното подрачје е сеуште тема на дискусии и размислување. Во последно време се повеќе се посветува внимание на имунолошкиот феномен како еден од чинителите во развојот, настанувањето и прогресијата на периапексната лезија.

Бактериите и изменетите ткивни супстанции на домаќинот се потенцијални антигени кои се способни да предизвикаат имунолошки реакции. Коренскиот канал, после распаѓањето на пулпното

ткиво, стекнува способност на складирање на материјал кој има антигени својства. Долготрајното излегување на антигениот материјал во периапексното ткиво доведува до пролиферација на гранулационото ткиво. Прекумерната количина на антигени и нивното трајно дејствување во периапексното ткиво предизвикуваат специфични имунолошки реакции кои резултираат со деструкција на периапексното ткиво.

Денес, се поголемо внимание се посветува на улогата на имунолошкиот феномен во настанувањето, развојот и одржувањето на хроничната периапексната лезија. Бактериите, како и изменетите ткивни супстанции на домаќинот се потенцијални антигени способни за почнување на имунолошки реакции. Имунолошкиот одговор е биолошки феномен во заштита на организмот, медијатор на оштетувањето, а под некои околности и услов за репарација. Антигенот претставува елемент кој е потребен за почетокот на тој одговор. Антигените или имуногените се туги макромолекули кои делуваат со имунолошкиот систем. Тие можат да бидат протеини, јаглехидрати, липиди или нуклеински киселини. Интеракцијата на антигенот и домаќинот резултира со создавање на антитела. Антителата се група на гликопротеини составени од полипептиди и јагленихидрати. Постојат 5 основни типови на антитела: ИгГ, ИгМ, ИгА, ИгД и ИгЕ. Секое антитело се состои од 2 лесни и од 2 тешки ланци.

Имунолошките реакции тешко резултираат со бројни промени во ткивата. Од посебно значење е коскената ресорпција, кое е еден важен патолошки облик на многу долготрајни воспалителни заболувања како што се: артритис, бактериски артритис, Рајтеров синдром и пародонтитис. Во патогенезата на тие хронични воспалителни лезии вклучени се многу патогени механизми, вклучувајќи ги и имунолошките фактори.

Метаболните и распадатите продукти на микроорганизмите и продуктите на изменетото ткиво на домаќинот можат да пенетрираат низ апикалниот отвор индуцирајќи ја сензибилизацијата на организмот. Континуираното влегување на антигениот материјал во периапексното ткиво на сензибилизираниот организам може да доведе до имунолошки реакции. Имунолошки реакции се класифицирани во 4 основни типови:

- тип 1 - анафилактичка реакција
- тип 2 - цитотоксична реакција
- тип 3 - антиген антитело реакција
- тип 4 - реакција на касна преосетливост.

Поради сложеноста на интеракциите меѓу различните компоненти на воспалителните ефекторни системи, доминантноста на било која супстанција или реакција во патогенезата на хуманата периапексната лезија е тешко да се одвои. Имунолошките реакции настануваат или со учество на Т лимфоцитите или на имуноглобулините. Комбинацијата на имуноглобулините со нивните специфични антигени резултира со формирање на имуните комплекси. Тој феномен обично е заштитен механизам во неутрализација и елиминација на антигени. Имуните комплекси можат да предизвикуваат повреда на ткивата како на местото на нивното создавање така и на поодалечените места. Теоретски антигените од системот на коренскиот канал можат да реагираат со создадените антитела на следниве начини:

1. Влегувањето на антигените и собирањето на моноцитите резултира со локална синтеза на имуноглобулини. Со меѓусебната реакција на антигените од коренскиот канал со синтезираните антитела во периапексното ткиво се создаваат локално имуни комплекси.
2. Со влегување на антигените и последователниот имунолошки одговор може да резултира со синтеза и со појавување на антитела во циркулацијата. Со меѓусебното делување на антителата со антигените од коренскиот канал се создаваат циркулирачки антитела кои можат да се таложат во било кој дел на телото, а посебно во органите со филтер структури.
3. Поради своите хемиски карактеристики некои антигени од коренскиот канал можат да се имплантираат во одредени ткива и тогаш се создаваат имуни комплекси со специфични антитела.

ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

Формирањето на патолошките промени карактеристични за акутните и хроничните периапикални лезии е поврзано со учество на мултипни механизми од механичка, хемиска и бактериска природа. Механичката повреда, како и континуираната иритација на периапикалните ткива може да предизвика активација на неколку инфламаторни механизми и ослободување на неспецифични медијатори. Континуираното ослободување на антигени од патолошки инволвираниот коренски канал може исто така да резултира во една или пак во комбинација на различни типови на имунолошки реакции. Голем број на овие реакции партиципираат во деструкцијата на периапикалните ткива. Помеѓу различните компоненти на овие системи постои комплексна интеракција, и од тие причини тешко е да се етаблира доминантната улога на некои од овие механизми или супстанции.

Периапикалните лезии претставуваат експресија на одговорот на организмот со која активно се превенира дисеминацијата на бактериите од инфективниот коренски канал во околното коскено ткиво. Клетките инволвирани во овој процес вклучуваат В и Т лимфоцити, плазма клетки и професионални фагоцити т.е. макрофаги.

Формирањето на овие лезии е проследено со загуба на коскено ткиво во зоната околу кореновиот апекс, независно од присутната фагоцитоза и елиминација на бактериите кои претставуваат главни цели на периапикалниот одговор на организмот. Радиолуцентната периапикална лезија која е резултат на губитокот на коскено ткиво е една од главните клинички манифестации на овој инфламаторен одговор.

Литературата која ни беше на дофат е богата со сознанија кои ги толкуваат имуните патогенетски збиднувања на хроничните пародонтити.

Бројни се испитувањата кои се однесуваат на докажувањата на имуните компоненти во периапексните лезии кои се одговорни за нивното настанување. Така Torabinajed (66-68) со симулирани имуни комплекси кои во суштина се вистински спој антиген-анти-тело комплекс предизвикал и докажал коскена ресорпција во периапексното ткиво кај мачките видливо веднаш после седум дена. Губењето на коската било здружено со воспаление на околното сврз-

но ткиво и окарактеризирано со присуството на остеокласти. Коскената ресорпција иако не и акумулацијата на воспалителни клетки се блокирала со системското давање на индометацин, инхибитор на простагландинската синтеза. Најверојатно за ова е објаснувањето дека комплментните каскади, простагландинската синтеза и неутрофилната гранулација се најодговорни за коскениот губиток. Со оглед на тоа дека коскената деструкција може да биде инхибирана со системската администрација на индометацин. Се смета дека простагландинот има централна улога во ресорпцијата на коската.

Иако патогенезата на хроничните воспалителни заболувања не е сосема разбирлива се верува дека хидролитичките ензими ослободени од инфултратот на воспалителните клетки доведуваат до деструкција на колагените и неколагените структури. Загубата на сврзното ткиво во периапексот е во врска со полиморфонуклеарните леукоцити и макрофаги, со оглед на тоа дека се многу застапени и се бројни клетки во периапексната лезија, а познато е дека содржат и сецернираат ензими способни за разградба на сврзното ткиво. Лизозомните ензими се ослободуваат од полиморфонуклеарните леукоците за време на фагоцитозата на имуните комплекси. Макрофагите се исто така стимулирани на секреција на лизозомните хидролази при контакт со имуните комплекси.

Oguntebi (40) смета дека периапексната коскена загуба индуцирана со имуните комплекси може да биде инхибирана со индометацин. Тоа е еден нестероиден противовоспалителен лек, кој е специфичен инхибитор на простагландинската биосинтеза и блокактор на метаболизмот на арахидонската киселина, и делува антиинфламаторно, антипиретски и аналгетски. Системското давање на ендометацин кај стаорци покажал сигнификантно понизок степен на периапексна коскена деструкција.

Torabinejad (66) ги имунизирал експерименталните животни со апликација на хемоцијамин (KLH) и од кога ги докажал циркулирачките антители, истите ги иницирал низ коренскиот канал во периапексното ткиво. Како што можело да се очекува дошло до создавање на антиген-антитело комплекс со последователни хистолошки и радиолошки наоди во периапексот. Кај неимунизираниите животни такви промени не се најдени. Развојот на периапексната лезија во таквиот експериментален модел авторот го објаснува со присуството на антиген-антитело комплекси, кои предизвикуваат реакции кои наликуваат на Arthusov феномен во местото каде KLH (присутен во каналот) и анти-KLH (циркулирачки антители) се спојуваат создавајќи имуни комплекси. Имуните комплекси имаат способност на

фиксирање и активирање на комплементниот систем, а последователно доаѓа до ослободување на биолошки активни амини како што се Ц3А и Ц5А, кои индуцираат ослободување на хистаминот од мастоцитите, а тоа пак предизвикува промени во васкуларната permeабилност. Полиморфонуклеарните леукоцити кои се привлечени во таа област се во улога на фагоцити на имуните споеви, што има за последица дегранулација и ослободување на лизозомалните ензими. Како резултат на тоа настанува деструкција на имуните споеви кои исто така ќе предизвикаат оштетување на соседните ткивни структури, некроза на меките и тврдите ткива.

Кај Stashenko (52-55) ги сретнуваме наодите на Reinherz кои укажуваат на констатацијата дека Т-лимфоцитите се состојат од две мајорни супопулациони компоненти, со спротиставени регулаторни функции, кои учествуваат во генерирањето на имуно-лошките одговори. Тоа се Т helper/inducer (Th) и Т suppressor/cytotoxic (Ts) супсетови, кои се окарактеризирани врз база на нивните функционални и фенотипски карактеристики. ТН клетките го потенцираат одговорот на другите имуни клеточни типови, вклучително и продукцијата на антитела од В-клетките, одложениот тип на хиперсензитивна реакција на макрофагите како и промовирањето на одговорот на другите Т-клетки. Напротив Ts-клетките негативно ги регулираат овие имунолошки феномени. Двата типа на клетки Th и Ts се идентифицираат во хуманите периапикални лезии, покрај тоа што нивните улоги во патогенезата на периапикалните деструкции сèуште не е до крај расветлена.

Општо е прифатена констатацијата за присасвото на ИгА, ИгГ, ИгМ во периапикалната лезија, податок презентираан од авторите Toller (64) и Skaug (51).

Според Stern (56) очигледно е дека имунолошката реакција игра апликативна улога при пародонтитите, и кај пулпно-периапикалните патози. Присуството на Т cytotoxic/suppressor и Т-helper/inducer лимфоцити во инфламаторните периапикални лезии обезбедува индикации дека клеточните медијатори партиципираат во патогенезата на овие лезии. Во клеточно-медијаторни (одложено хиперсензитивни) одговори, антигените реагираат со специфичните Т-лимфоцити на површината на клетките. Како резултат на формираните комплекси се ослободуваат повеќе фактори од типот на лимфокини (остеокластниот активирачки фактор и леукоцитниот активирачки фактор).

Poulter (44) укажува на фактот дека Т-лимфоцитите продуцираат лимфокини и ја регулираат продукцијата на имуноглобулини со учество на плазма клетки. Т-helper клетките учествуваат во имуниот одговор стимулирајќи ја диференцијата на В лимфоцитите во антитело-продуцирачки плазма клетки. Т лимфоцитите се ефекторни клетки во целуларниот имун одговор, и Т лимфоцитната популација ја контролира и регулира имуната функција. Истиот автор констатирал дека на лимфоцитите отпака апроксимативно 1/3 од инфламаторниот инфилтрат во периапикалните грануломи.

Во трудот на Лукиќ со сор. (19) сретнуваме податок дека имунокомпетентните клетки од двата типа (Т и В) се присутни во периапикалните лезии. Квантитативните анализи на ЦД3-позитивни, ЦД4-позитивни, ЦД8-позитивни и Иг-позитивни клетки базирани на индиректна имунофлуоресценција покажаа преминација на Т клетките во дифузните и на В клетките во грануломатозните мононуклеарни инфилтрати. ЦД8-позитивните клетки се позастапени во дифузните инфилтрати и особено во грануломи со јасно изразен епителиум, додека пак ЦД4-позитивните клетки се побројни во фокалните инфилтрати. Истиот автор укажува на констатацијата дека вкупниот број на ЦД3-позитивните лимфоцити е поголем од бројот на В клетките во истите примероци имајќи ги во предвид хистопатолошките карактеристики на грануломите. Спроведените анализи со фенотипски маркери за хелпер/индуцер (ЦД4-позитивни) и suppressor cytotoxic (ЦД8-позитивни) супсетови на Т-клетки покажаа дека двата типа се присутни во испитуваните примероци. Во поголем број на примероци ЦД8-позитивните клетки се позастапени во однос на ЦД4-позитивните клетки. Во контекст на споменатите наоди вкупниот број на ЦД8 и ЦД4-позитивни клетки е поголем во однос на застапеноста на ЦД3-позитивните клетки. Улогата на ЦД4 helper клетките во диференцијата на В лимфоцитите во Иг-продуцирачки плазма клетки и во генетското скршување на ИгМ во ИгГ. Овие ефекти најверорватно настануваат со помош на ЦД4-позитивни Т клеточни фактори на растење и фактори на диференцијација.

Високиот процент на ИгГ позитивни клетки во грануломатозниот инфилтрат претставува потврда на споменатата констатација. ЦД4-позитивните клетки претставуваат мајорна популација одговорна за одложениот тип на хиперсензитивна реакција, и директно и преку ефектот на интерлеукин - 2 инволвирана во секрецијата на коскено ресорптивните цитокини (интерлеукин - 1, tumor necrosis factor и лимфотоксин). ЦД8-позитивните клетки имаат регулаторна функција во целуларниот имун одговор и во автоимунитетот, а пак

нивното присуство во дифузните инфилтрати го ограничува имунолошкиот и инфламаторниот процес и притоа нивната улога не е целосно разјаснета. Друга нивна функција претставува антиген-специфичен цитотоксичен ефект. Претпоставка е дека активирани епителни остатоци (Malassez) можат да бидат препознаени како "изменето свои" и уништени со имунолошки реакции.

Suzuki N. et al. (59) сугерираат дека хроничната бактериска дразба од инфицираниот коренски канал предизвикува функционално хетерогена популација на активирани макрофаги кои можат да партиципираат во експанзијата на периапикалната активна лезија. ED1++ клетките можат да бидат критични за неспецифичната фаза на имунитетот. Истите имаат улога на "класични" макрофаги кои ги елиминираат бактериите ослободени од коренскиот канал, преку нивните фагоцитни и бактериоцитни активности, но исто така можат да го оштетат околното ткиво и да предизвикаат експанзија на лезијата со прекумерната продукција на биоактивни супстанции како што е nitric oxide.

Дендритичните клетки - како клетки, може да бидат примарно инволвирани во антиген-специфичниот имунитет, делувајќи притоа како акцесорни клетки активирајќи ги Т-лимфоцитите. Исто може да служи како форма (feed back - механизам) за експанзија на лезијата. Хетерогената дистрибуција на ED1+ клетки покажува зошто различните субпопулации ги окупираат различните делови на лезијата каде што тие најефикасно можат да ја одиграат својата специфична улога. Обете субпопулации се способни да продуцираат коскено стимулативни медијатори (IL-1 TNF), иако сеуште е непозната кој точно клеточен тип е одговорен за коскената ресорпција.

Kettering и Torabinejat (13) ги проучувале имуните комплекси во перирадикуларното ткиво на луѓето со употреба на антикомplement имунофлуоресцентна техника со цел да ги локализираат имуните комплекси во хуманите примероци. Притоа тие квантитативно ја одредувале серумската концентрација на циркулирачки имуни комплекси, различни класи на имуноглобулини и на Ц3 компоненти на комплементот во услови на присутни акутни и хронични периапикални лезии. Резултатите покажуваат дека имуните комплекси формирани во хроничните перирадикуларни лезии се или минимални или пак се ограничени со лезијата и не пенетрираат во системската циркулација. Меѓутоа, кога серумската концентрација на имуни комплекси кај пациенти со акутен апсцес ќе се компарира со истата во услови на отсутен акутен апсцес, значајна разлика постои помеѓу овие две групи.

Во својот труд Torabinejad (66) ја потенцира констатацијата дека имуните комплекси во перирадикуларното ткиво може да се создадат кога внадворешните антигени (бактерии или нивни продукти) стапуваат во интеракција или со ИгГ или пак со ИгМ антителата. Комплексите се поврзуваат што доведува до ослободување на вазоактивни амини и до последователно зголемување на васкуларната пермеабилност и на ПМН-леукоцитна хемотакса. На експериментална основа (апликација на имуни комплекси во отворен коренски канал) авторот констатирал поврзување на имуни комплекси во перирадикуларното ткиво. Истите биле причина за формирање на перирадикуларна лезија, чија основна карактеристика е губиток на коскено ткиво и акумулација на бројни ПМН леукоцити и остеокласти.

Во својата студија Johannessen (10) го демонстрира присуството на класите на имуноглобулини ИгГ, ИгМ, ИгА, И ИгЕ, во хуманите периапикални лезии, кои укажуваат на локалната продукција на антитела. Авторот ја потенцира преобладањата на ИгГ клетки во периапикалните грануломи. Исто така авторот не констатира сигнификантна разлика помеѓу дистрибуцијата на различните имуноглобулини во денталните грануломи и во цистите.

Според Tappu (61) макрофагите и лимфоцитите играат есенцијална улога во клеточните медијаторни механизми инволвирани во хроничната инфламација. За време на развојот на специфичниот имунитет, макрофагите се одговорни за процесирање и презентирање на антигените на имунокомпентните Т-клетки. Тие исто така служат како "помошни" клетки на лимфоцитите со ослободување солубилни фактори инволвирани во одбраната на домакилот. За да се постигне подобра ефикасност, доаѓа до активација на макрофагите, процес кој им овозможува поголеми способности за фагоцитоза и уништување на ингестираните микроорганизми.

Активираниите Т-клетки служат како клучни ефекторни клетки кои се способни да продуцираат лимфокини, кои пак го модифицираат однесувањето на другите клетки. На овој начин тие се во можност да го олеснат или да го закочат имуниот одговор. Хроничната инфламација е често здружена со иреверзибилна деструкција на паренхимното ткиво, а додега фиброзното конективно ткиво го исполнува настантиот дефект. Пролиферацијата на фибробласти, колагената продукција и неоваскуларизацијата се засилени со секреција на цитотоксини од Т-клетките и макрофагите.

Хуманите периапикални грануломи кои претставуваат агрегати на инфламаторните клетки акумулирани на крајот на апексот на коренот, содржат 32% лимфоцити, 47% макрофаги, 13% плазма клетки и 8% неутрофили, добиени преку 33 ткивни биопсии. Додека макрофагите се преобладајќи клеточни типови и даваат белег на грануломатозната инфламација, сигнификантниот број на лимфоцити и плазма клетки се доказ за улогата на имуниот систем во еволуцијата на лезијата.

Конкуренцијата помеѓу ткивната имунолошка состојба од една страна, и сознанијата добиени од испитувањата на розетите е многу блиска и индицира дека Т лимфоцитите се преобладајќи лимфоцитни ефекторни клетки во периапикалните грануломи. Високиот процент на функционално способни тимус создадени лимфоцити во грануломите во голема мера ја докажува констатацијата дека клеточно медијаторниот имун систем има улога во патогенезата на периапикалната лезија. Овие сознанија ги сретнуваме во трудот на Stern (56).

Metzger (33) во својот труд констатира дека експресијата на протективната улога на Т-helper лимфоцитната функција овозможува подобра превенција од бактерии кои се шират преку имфицираниот коренски канал. Ова се постигнува или по пат на: (а) локална продукција на антитела и (б) со зголемување на способноста на локалните фагоцити и со оплеснување на нивната функција.

Локалната активација на антиген-специфичните Т-helper лимфоцити е услов за локалната продукција на антитела специфични за бактериите кои периодично го напуштаат коренскиот канал. Ова ја овозможува ефективната опсонизација на бактериите и последователната фагоцитоза и нивно уништување.

Kopp и Schwarting (15) сметаат дека продукцијата и секрецијата на интерлеукин 2 од страна на хелпер клетките води до трансформација на преостанатите Т-лимфоцити во ефекторни клетки и на В-лимфоцитите во плазма клетки. Inducer лимфоцитите се одговорни за продукцијата и секрецијата на лимфокини (миграциониот-инхибитор фактор, макрофаг-активирачкиот фактор, остеокласт-активирачкиот фактор и лимфотоксин). Овие медијатори имаат јасно поставена цел и се специфични за моноклеарните фагоцити или макрофаги. Високата колонизација на макрофагите според овој автор дава за парво за заклучи дека Т-helper клетките од една страна учествуваат во специфичниот целуларен имун од-

говор, а од друга страна ги активира макрофагите за неспецифична одбрана.

Супресорните клетки ја инхибираат T-helper функцијата и хуморалниот имун одговор. Физиолошката функција на хелпер клетките е инактивирана преку инхибиција на секрецијата на интерлеукин 2 или на идентичен лимфоцитно-активирачки медијатор. Ваквите имунореакции исто така се случуваат и во апикалното грануларно ткиво.

Marton и Kiss (27) го акцентираат фактот дека експресијата на ЦД4 или ЦД 8 во периферната крв или на местото на имфламацијата обезбедува промена на матурираните Т-клетки во две ексклузивни суппопулации со одредена улога. Т-лимфоцитите кои обезбедуваат ЦД 4 се helper/inducer клетки, додека тие што даваат ЦД 8 се цитотоксични/супресор клетки. Односот на ЦД 4-позитивните спрема ЦД 8-позитивните Т-лимфоцити во нормалниот тимус, лимфни јазли и периферна крв е околу 2:1, додека отстапувања се најдени кај неколку патолошки состојби, како автоимуни болести, имунодефициенција, хронична инфламација и тоа во периферната крв како и во зафатените органи. Алтерацијата на Т-клеточните субсетови авторите ја објаснуваат повеќе како манифестација на неспецифичната ефекторна фаза на имуниот одговор отколку како антиген специфичен индуктивен настан. Презентируваниот однос на ЦД 4 спрема ЦД 8, сугерира дека имунорегулирачките промени можат да имаат придонес во патогенезата и развојот на хроничните апикални пародонтити.

Во трудот на Barkhordar (3) е презентираан податок според кој во реакциите на одложен хиперсензитивен одговор, антигените реагираат со специфичните Т-лимфоцити на површината на клетките. Како резултат на формираните комплекси доаѓа до ослободување на повеќе фактори (лимфокини). Меѓу овие субпопулации се и остеокласт-активирачкиот фактор и леукоцит-активирачкиот фактор. Истиот автор сметка дека Т-лимфоцитите се одговорни за продукција на лимфокини и ја регулираат продукцијата на имуноглобулини преку плазма клетките. T-helper клетките го олеснуваат имуниот одговор преку стимулирање на В-лимфоцитната диференцијација во антитело продуцирачки плазма клетки. Т-лимфоцитите се ефекторни клетки на цеуларната имуно реакција, и истовремено ја контролираат и регулираат имуната функција.

На лимфоцитите отпаѓа приближно 1/3 од клетките на инфламаторните инфилтрати во периапикалните грануломи. Т-клетките се трансформираат во функционални јасно одредени супсетови програмирани за нивната респективна *inducer* (*helper*) и *cytotoxic/suppressor* функција, која може да се идентификува со уникатни клеточно - површински гликопротеин антигени. Опсервацијата на авторот индуцира дека периапикалните Т-*helper* лимфоцити можат да се разликуваат од Т-*suppressor* клетки со моноклонални антитела специфични и за овие клетки. Авторот јасно го демонстрира присуството на Т-лимфоцитните супсетови во хуманите периапикални лезии.

Спрема Smith (46) локалниот хуморален имун одговор учествува во патогенезата на периапикалните пародонтити. В-клетките и плазма клетките доминираат во овие лезии и локално продуцираат имуноглобулин Г (ИгГ) и помала мера и ИгА и многу малку ИгМ, детектирани со употреба на имуофлуоресцентни техники.

Во својот труд Kawashima (11) со соработниците презентира податок за значително зголемување на бројот на лимфоидните клетки кратко време пред активната експанзија на лезијата. ЦД4-позитивните лимфоцити доминираат на почетокот, додека ЦД8 - позитивните лимфоцити и плазма клетките доминираат кога лезијата преминува во стабилна фаза. Овие наоди покажуваат дека макрофагите на хетерогената популација играат есенцијална улога во патогенезата на лезијата преку, зависно од нивната хетерогена функција, како ефекторни клетки или како антиген-презентирачки клетки кои ги стимулираат ЦД8 - позитивните лимфоцити да индуцираат имун одговор. Хроничниот карактер на лезијата може да е резултат на интеракцијата помеѓу плазма клетките и ЦД8-позитивните лимфоцити.

Nordh (41) констатирал сигнификантна разлика помеѓу нивоата на имуноглобулинските фракции помеѓу испитаници со хронични периапикални лезии и контролна група на испитаници. До ова сознание авторот дошол со употреба на техника на електрофореза.

За разлика од гореспоменатиот автор, Torebinejad (66) со соработниците испитувајќи ја сѐрумската концентрација на циркулирачките имуни комплекси ИгГ, ИгМ и Ц3 компоненти на комплексот на двата истражувачки примероци, од кои едниот биле 33 испитаници со големи периапикални лезии, а другиот контролна група на испитаници, дошол до констатација дека не постои статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи. Добиениот резултат

тат му дава право на авторот да ја негира општоприфатената констатација дека хроничните периапикални лезии како дентогени фокуси можат да доведат до развој и појава на консеквентни системски заболувања.

Дистрибуцијата на CD3 + Т-лимфоцитите, CD4+, CD8+, CD14+ макро-фаги, CD56+натурал килер клетки, CD25+ активирани Т лимфоцити, И CD68+ активирани макрофаги кај хроничните периапикални грануломи била предмет на испитување на Marton (27). Притоа, користејќи моноклонални антитела преку имунохисто-хемиски методи констатирал дека од вкупниот број на мононуклеари 50% отпаѓа на CD3+ Т-лимфоцити, додека пак макрофагите иако распространети насекаде во лезијата нивната процентуална застапеност е помала, а со најмала процентуална застапеност се CD56 позитивните клетки. При тоа најголема застапеност на Т-лимфоцитите И макрофагите е констатирано при активната фаза на лезијата.

Matthews и Masson (29) ја испитувале класната дистрибуција на плазма клетки во хуманите периапикални грануломи. Презентираните податоци говорат во прилог на доминантната застапеност на ИгГ клетки во тие лезии. Процентот на застапеност се движи: за ИгГ (81.9), ИгА (11.4), ИгМ (5.4), ИгЕ (1.1) и ИгД (0.2) клетки од вкупниот број на тоталните позитивни клеточни популации. Резултатите сугерираат дека имуните комплекси имаат улога во патогенезата на лезиите.

ЦЕА

Имајќи ги во предвид изнесените опсервации пред се мулти-функционалната улога на макрофагите и фагоцитите во клетоните механизми инволвирани во хроничната инфламација, а во таа смисла и исклучително важната улога на Т-лимфоцитите како есенцијални ефекторни клетки во моделирањето на квалитетот на имуниот одговор оправдано ја наметнува и ја артикулира основната цел на трудот:

- да се верифицираат промените во имуноглобулините (ИгГ, ИгА, ИгМ) во серум;
- да се верифицираат промените во супкласите на Т-лимфоцити (ЦД3, ЦД4, ЦД8);
- да се верифицираат промените во бластната реактивност на класите на лимфоцитите (Т и В-лимфоцити);
- да се определат овие промени кај група болни со дифузна форма и кај група болни со ограничен пародонтит (гранулом);
- да се утврдат овие промени кај двете групи болни пред терапијата и после хируршката интервенција;
- да се утврди влијанието на имунолошките промени во развојот на хроничните пародонтити.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

За реализација на поставените цели на магистерската тема истражувачкиот примерок опфаќа 50 испитаници со клинички и рендгенолошки верифициран хроничен парадонтит примени и третирани на клиниката за орална хирургија.

Испитаниците се поделени во 2 групи: контролна и испитувана. Испитуваната група е поделена на две подгрупи, и тоа:

- 25 испитаници со клинички и рендгенолошки верифициран *parodontitis chronica diffusa*;
- 25 испитаници со клинички и рендгенолошки верифициран *parodontitis chronica granulomatosa*.

Добиените наоди ќе се споредуваат со контролна група која ја сочинуваа 25 здрави лица.

Дијагнозата беше поставувана врз основа на детално и прецизно земена анамнеза, клинички екстраорален и интраорален преглед и конвенционална РДГ-снимка.

Кај сите испитаници, од обете групи имунолошкиот статус беше проследен преку:

- одредување на нивото на имуноглобулините во серумот со помош на методот - радијална имунодифузија по Манџини
- одредување на нивото на субпопулациите на Т-лимфоцитите (ЦД3, ЦД4 и ЦД8) ќе се врши со помош на моноклонални антитела по методата на индиректна имуофлуороценција.
- функционалната реактивност на лимфоцитите е одредувана со тестот на бластната реактивност на лимфоцитите (LTT- Lymphocyte Transformation Test) со помош на митогени супстанции (фитхемаглутинин, конканавалин А и протеин А).

Сите наоди се компарирани кај двете групи и тоа, пред терапија и еден месец по хируршката интервенција.

Сите резултати се анализирани со примена на t-Студентовата дистрибуција.

Определување на имуноглобулини во серум

Имуноглобулините во серум т.е. ИгА, ИгГ и ИгМ се одредувани по пат на микроелиса техника според Rook & Cameron, Engvall and Ulman. За таа цел се користат 96 microwell плочи со рамно дно. Се работи по принцип на конкурентен тип на микроелиса техника каде што концентрацијата на имуноглобулините во серум е обратнопропорционална со интензитетот на ензимската реакција (обојувањето). Изолираниот хуман имуноглобулин се врзува за цврстата фаза од microwell плочата. Вишокот на врзни места се блокира со нереактивен протеин. По промивањето, во еднакви количини се додаваат испитуваниот серум или плунка и коњугираното антитело со ензим. Меѓу нив настанува конкуренција за врзно место и концентрацијата на присутното антитело е обратно пропорционално со интензитетот на ензимската реакција. За секој имуноглобулин се користи поодделно соодветен коњугат Rubbitanihuman ИгГ, ИгМ или ИгА ХРП. Стандардни вредности за ИгА се од 0.90 до 4.50 g/L, ИгГ од 8 до 18 g/L и ИгМ од 0.60 до 2.65 g/L, додека пак во плунка ИгА 8-12 mg/ml а ИгМ и ИгГ во трагови кога се тестира по истиот метод.

Како контролна група за компарација на добиените резултати за вредностите на имуноглобулините А, Г, М, 25 здрави лица се споредувани со обете испитувани подгрупи. Контролна група ја сочинуваа здрави лица кај кои клинички беше утврдено дека не боледуваат од некое интеркурентно заболување.

Определување на субпопулации на Т-лимфоцити (хелпери, супресори и цитотоксични лимфоцити)

За одредување на ЦД-маркери користено е т.н. моноклонално боене.

На 50 микролитри лимфоцитна суспензија (5000 Li/mm^3) се додава 5 микролитри моноклонално антитело и по инкубација од 30 мин./ 4°C се промива со FP во траење од 7 мин./1500 вртења на 4°C . Супернатантот се отфрла и на лимфоцитниот талог се додава 5 микролитри антитела маркирани со флуорохром. Се промешува и се инкубира 30 мин. на 4°C во темно, па повторно се промива со ис-

тиот пуфер, под исти услови. Се отфрла супернатантот, а клеточниот талог се промешува и се поставува на предметно стакло и чита со флуоресцентен микроскоп (веднаш, со правење траен препарат по 4 или 18 часа до седум дена). Се бројат вкупните клетки и флуоресцентните во сооднос, па се добива процент на соодветните ЦД - маркери. Нормални вредности за ЦД3=46-70%, ЦД4=30-46%, ЦД8=18-30%, ЦД4 / ЦД8=0,5- 1,8%.

Како контролна група за споредување на вредностите на Т-лимфоцитите (ЦД3, ЦД4 и ЦД8) е користена оформена група во Заводот за трансфузиологија, сочинета од 84 здрави лица, кај кои клинички е утврдено дека не боледуваат од какво и да било заболување.

Определување бластна реактивност на лимфоцитите - LTT (Lymphocyte Transformation Test)

Користени се лимфоцити добиени од примерок периферна крв со помош на суспензија фикол-триозил. Добиените лимфоцити се ресуспендирани во концентracија од 5000 клетки/ml., во клеточна култура RPMI 1640 со 20% foetal calf serum. Потоа тие се поставуваат во микротест плочки, според определен план, по 50 μ l. Во иста количина се додаваат митогени супстанции и тоа: phythema-glutinin A (PHA), Concanavalin A (Con A) за Т-лимфоцити и Protein A (PrA) за В-лимфоцити. Се додава антибиотска смеса (пеницилин и стрептомицин) и микрочлките се инкубираат во клеточен инкубатор 72 часа на 37°C и 5% CO₂. Се додава тимидин трициум, се инкубираат 4 часа, потоа клетките се харвестираат и се бројат радиоактивните импулси на бета сцинтилационен бројач. Добиените вредности се споредуваат со наодите кај контролната група од 84 здрави лица (нормални вредности се од 18000 до 36000 импулси).

РЕЗУЛТАТИ

ХУМОРАЛЕН ИМУН ОДГОВОР

I ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА *Parodontitis chronica diffusa* пред хируршка терапија

Табелите и графиконите што следат ги прикажуваат поединечните резултати од обете испитувани подгрупи и компаративна анализа на двата испитувани примерока,

Добиените резултати на имуноглобулините од испитаниците со дифузната форма пред да се примени хируршки третман, искажани како средни вредности, се движат во нормални граници. Наодот за ИгГ исто така се движи во горните граници на нормалата, на имуноглобулините.

Табела 1

Број	IgA	IgG	IgM	Број	IgA	IgG	IgM
1	0,00	3,60	0,00	14	1,85	11,15	2,64
2	0,00	1,58	0,00	15	2,03	12,93	1,60
3	0,93	15,19	1,28	16	5,05	17,04	4,50
4	2,30	12,50	1,10	17	1,75	11,75	2,41
5	2,55	18,30	1,10	18	1,65	34,70	8,82
6	0,74	18,18	1,27	19	1,44	19,63	4,09
7	5,17	15,94	3,12	20	1,32	47,73	6,21
8	1,91	19,83	2,19	21	0,88	10,63	1,26
9	3,11	5,59	1,70	22	1,55	6,96	1,02
10	2,31	18,49	2,30	23	2,84	15,91	2,21
11	1,51	8,38	1,32	24	1,38	25,41	0,93
12	2,76	30,03	1,57	25	1,81	21,07	2,14
13	3,59	30,66	2,48	просек - X	2,02	17,33	2,29

Од табелата се гледа дека средната вредност на имуноглобулинот ИгА изнесува 2,02 g/L, на ИгГ 17,33 g/L, на ИгМ 2.29 g/L.

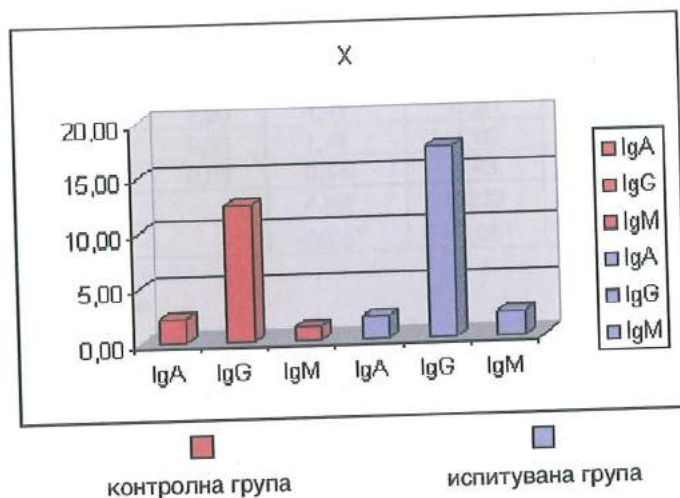
Табела 2

	Контролна група (n-25)			Испитувана група (n-25)		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
X	2,28	12,39	1,20	2,02	17,33	2,29
SD	1,019	3,96	0,35	1,27	10,38	1,93
SE	0,23	0,89	0,08	0,25	2,07	0,38
T				0,75	2,005	2,48
P				<0,05*	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

Наодите за средните вредности на имуноглобулините кај испитуваната група споредени со тие од контролната покажуваат нешто зголемени вредности на ИгГ кај испитуваната, но тие се движат во нормални граници и не претставуваат сигнификантна разлика. Истите резултати се прикажани на графиконот бр 1.

Графикон 1



Од графиконот се гледа повисоко присуство на ИгГ кај испитуваната група, кое сепак се движи во границите на нормалата.

I ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА
Parodontitis chronica diffusa по хируршка терапија

Табела 3

Број	IgA	IgG	IgM	Број	IgA	IgG	IgM
1	5,32	10,87	2,12	14	2,66	6,41	2,77
2	3,96	14,98	1,41	15	3,59	30,66	2,48
3	3,47	14,98	1,21	16	5,50	17,04	4,50
4	4,22	9,57	1,04	17	3,82	34,19	3,60
5	7,65	13,13	0,28	18	3,15	16,35	4,26
6	4,53	7,12	0,83	19	4,95	10,93	3,41
7	5,10	14,61	1,45	20	4,53	7,12	0,83
8	3,43	17,28	2,08	21	10,99	1,43	1,23
9	5,17	15,94	3,12	22	3,79	11,70	1,14
10	3,11	5,59	1,70	23	2,96	5,92	1,18
11	3,18	11,91	1,61	24	3,18	10,30	2,72
12	3,86	8,38	0,91	25	3,77	11,28	0,55
13	4,24	12,68	0,69	просек-Х	4,41	12,81	1,88

Средните вредности на испитуваните имуноглобулини кај болните со дифузна форма, иследувани еден месец после хируршката терапија покажуваат дека ИгА е присутен 4,41 g/L, ИгГ е 12,81 g/L и ИгМ е присутен средно со 1,88 g/L. Овие вредности на имуноглобулините по хируршката терапија се движат во нормални граници.

Табела 4

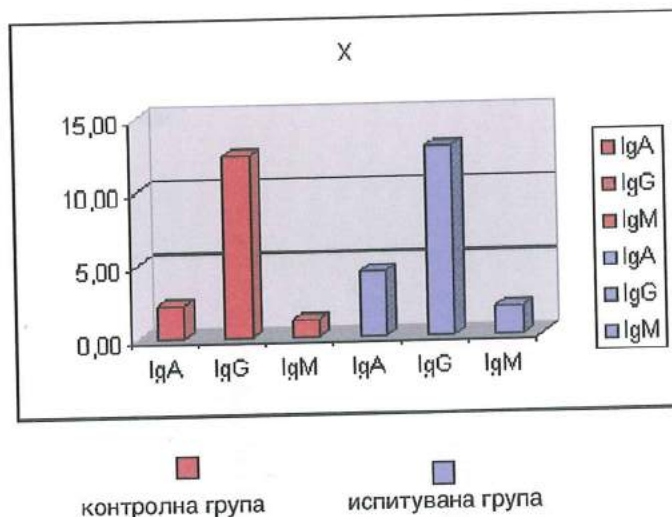
	Контролна група (n-25)			Испитувана група (n-25)		
	IgA	IgГ	IgM	IgA	IgГ	IgM
X	2,28	12,39	1,20	4,41	12,81	1,88
SD	1,019	3,96	0,35	1,74	7,16	1,18
SE	0,23	0,89	0,08	0,34	1,43	0,23
t				4,82	0,233	2,49
P				<0,05*	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

Истите наоди за средно присуство на имуноглобулините кај испитаниците со дифузна форма по хируршката терапија, ако се споредуваат со наодите кај контролната група покажуваат дека се со приближни вредности. Добиените повисоки вредности на IgA кај испитуваната подгрупа се во горната граница на нормалата и не се сигнификантен наод.

На следниот графикон се прикажани добиените вредности за серумските имуноглобулини.

Графикон 2



Од приказот на графиконот 2 се гледа дека вредностите на имуноглобулините од испитуваната група по применетата терапија, споредени со оние од контролната, се скоро идентични.

Споредбена анализа помеѓу *parodontitis chronica diffusa* пред и по терапија

Споредбените наоди покажуваат дека има минимални разлики помеѓу наодот пред и по терапија. Така, ИгГ пред терапија е со 17,33 g/L, а по терапијата покажува намалување на вредностите, кои се средно присутни со 12,81 g/L и се наоѓаат во подолните граници на нормалата. Имуноглобулинот ИгА пред терапијата се наоѓа во нормални граници, а по терапијата покажува просечно ниво од 4,41 g/L. Оваа вредност, исто така што се наоѓа во горните граници на нормалата, споредувана со постоечката вредност кај здравите, покажува сигнификантно зголемување. Од табелата 5 се гледа дека постоечките добиени разлики во просечното ниво кај другите серумски имуноглобулини не се сигнификантни. Истите наоди се прикажани на граф. 3.

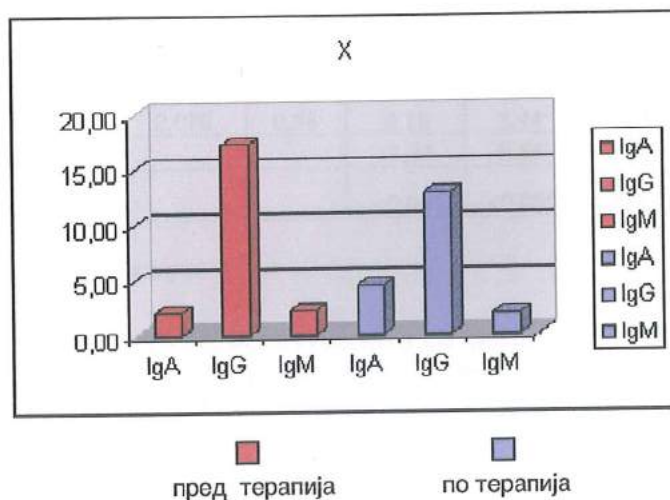
Табела 5

	Пред терапија			По терапија		
	ИгА	ИгГ	ИгМ	ИгА	ИгГ	ИгМ
X	2,02	17,33	2,29	4,41	12,81	1,88
SD	1,27	10,38	1,93	1,74	7,16	1,18
SE	0,25	2,07	0,38	0,34	1,43	0,23
T	0,75	2,005	2,48	4,82	0,233	2,49
P				>0,001**	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

** - разликите се сигнификантни

Графикон 3



II ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА
Parodontitis chronica granulomatosa пред хируршка терапија

Добиените средни вредности на имуноглобулините кај испитаниците со грануломатозна форма иследувани пред терапијата, покажуваат нормално ниво за сите имуноглобулини (таб. 6).

Табела 6

Број	IgA	IgG	IgM	Број	IgA	IgG	IgM
1	1,79	15,62	1,37	14	2,02	11,69	6,65
2	2,41	20,85	1,39	15	2,82	12,10	2,22
3	0,59	4,16	3,28	16	0,93	6,21	2,73
4	0,38	9,50	1,14	17	3,79	11,04	1,07
5	1,16	12,56	1,55	18	2,92	14,81	1,71
6	2,90	4,61	0,82	19	2,73	10,72	1,70
7	2,16	12,47	3,36	20	3,30	20,50	0,80
8	0,89	6,01	1,71	21	2,32	11,77	1,34
9	1,81	30,32	2,82	22	2,17	11,37	1,69
10	1,31	14,38	2,11	23	1,14	4,30	0,91
11	1,89	31,58	2,10	24	1,10	19,00	1,15
12	0,14	20,85	1,19	25	3,10	11,50	1,50
13	1,40	6,49	2,82	просек-X	1,89	13,38	1,97

Во табела 7 се прикажани истите наоди споредувани со просечното ниво на имуноглобулините кај контролната група.

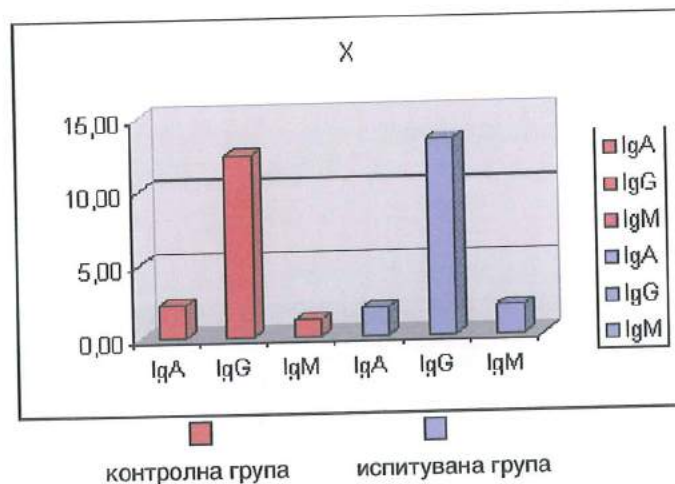
Табела 7

	Контролна група (n-25)			Испитувана група (n-25)		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
X	2,28	12,39	1,20	1,89	13,38	1,97
SD	1,019	3,96	0,35	0,97	7,24	1,22
SE	0,25	2,076	0,38	0,19	1,44	0,24
T				-1,32	0,54	2,68
P				<0,05*	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

Компарирајќи ги наодите кај испитуваната со наодите кај контролната група се гледа дека кај испитуваната група пред терапијата добиените просечни вредности за присуството на серумските имуноглобулини покажуваат незначителни разлики, кои не се сигнификантни. Тие наоди се и графички прикажани на граф. 4.

Графикон 4



II ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА

Parodontitis chronica granulomatosa по хируршка терапија

Од табелата 8, на која се прикажани просечните вредности на имуноглобулините кај испитаниците со грануломатозна форма по хируршката терапија, се гледа дека има лесно покачени вредности во апсолутниот број на сите имуноглобулини, кои сепак се во нормални граници.

Табела 8

Број	IgA	IgG	IgM	Број	IgA	IgG	IgM
1	3,18	11,91	1,61	14	3,79	11,04	1,07
2	3,86	8,38	0,91	15	5,10	14,61	1,45
3	2,84	15,91	2,21	16	3,96	14,98	1,41
4	3,82	34,19	3,60	17	3,77	11,28	0,55
5	2,63	9,80	1,10	18	2,82	12,10	2,22
6	4,24	12,68	0,69	19	4,53	7,12	0,83
7	3,12	24,16	4,19	20	3,60	23,17	1,33
8	3,15	16,35	4,26	21	4,24	21,07	2,14
9	2,89	15,92	1,48	22	3,12	14,07	3,67
10	3,59	30,66	2,48	23	2,89	12,22	3,07
11	5,50	17,04	4,50	24	2,31	18,49	2,30
12	10,99	1,43	1,23	25	5,17	13,88	3,12
13	7,65	13,13	0,28	просек-Х	4,11	15,42	2,07

Во табела 9 е истакнат компаративен приказ помеѓу средните вредности на имуноглобулините кај испитаниците со грануломатозна форма, испитувани по хируршката терапија и оние од контролната група.

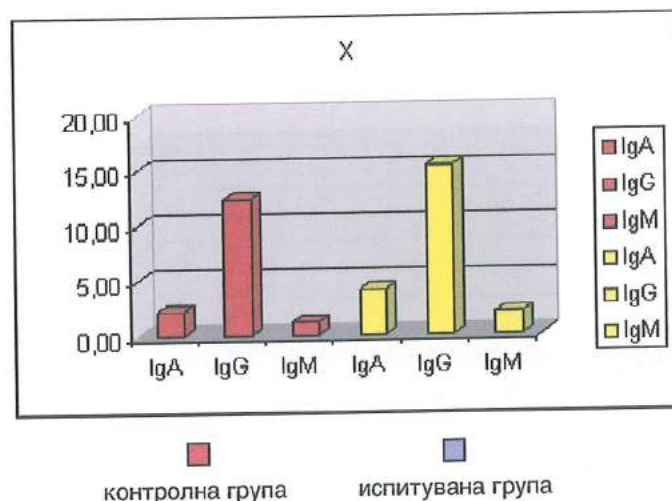
Табела 9

	Контролна група (n-25)			Испитувана група (n-25)		
	ИгА	ИгГ	ИгМ	ИгА	ИгГ	ИгМ
Х	2,28	12,39	1,20	4,11	15,42	2,07
SD	1,019	3,96	0,35	1,83	7,07	1,24
SE	0,25	2,076	0,38	0,36	1,41	0,25
Т				3,99	1,70	2,99
Р				<0,05*	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

Од табелата се гледа дека кај испитуваната група постои лесно зголемување на вредноста на ИгА (4,11 g/L) во споредба со контролната група (2,28 g/L). Овие наоди се движат во нормални граници и не поклажуваат сигнификантност. Кај другите имуноглобулини исто така нема значајни разлики. Овие наоди се прикажани и на графикон 5.

Графикон 5



Споредбена анализа помеѓу parodontitis chronica diffusa и parodontitis chronica granulomatosa пред терапија

На следната табела се прикажани споредбени наоди за имуноглобулините помеѓу испитуваните подгрупи со дифузна форма на болеста и кај тие со грануломатозна форма пред извршениот хируршки третман.

Табела 11

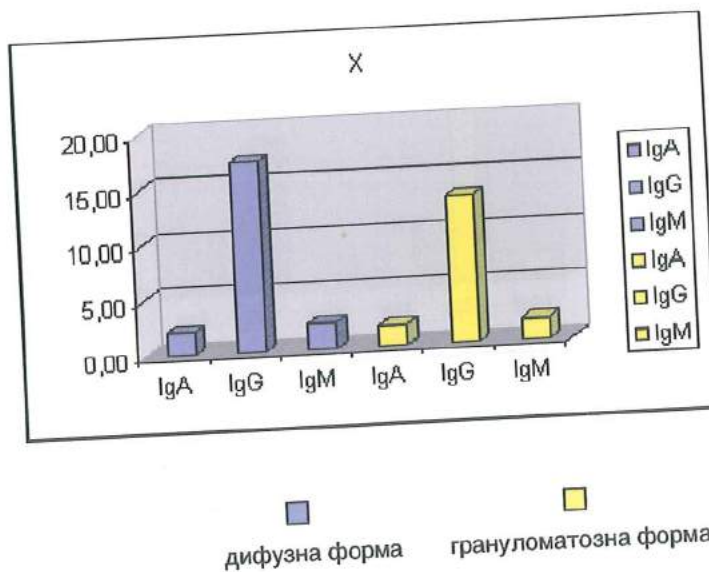
	Parodontitis chronica diffusa			Parodontitis chronica granulomatosa		
	IгA	IгГ	IгM	IгA	IгГ	IгM
X	2,02	17,33	2,29	1,89	13,38	1,97
SD	1,27	10,38	1,93	0,97	7,24	1,22
SE	0,25	2,07	0,38	0,19	1,44	0,24
t	0,75	2,005	2,48	-1,32	0,54	2,68
P	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

Од споредбата меѓу двете подгрупи од испитуваната група се гледа дека кај дифузната форма, за разлика од грануломатозната, постојат повисоки вредности кај сите имуноглобулини, особено кај ИгГ, но овие наоди не покажуваат сигнификантност.

Истите резултати компаративно се прикажани на граф. 7.

Графикон 7



Споредбена анализа помеѓу *parodontitis chronica difusa* и *parodontitis chronica granulomatosa* по терапија

Во таб. 12 компаративно се прикажани резултатите на просечното присуство на имуноглобулините помеѓу испитуваната подгрупа со дифузна форма и оние со грануломатозна, по терапијата.

Табела 12

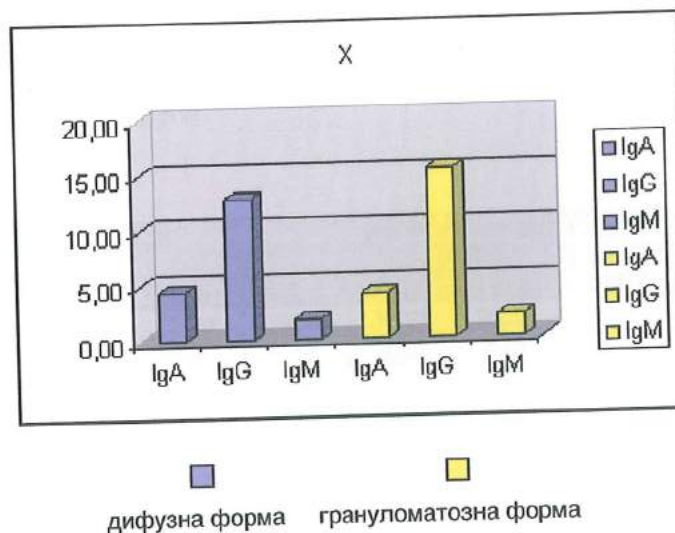
	<i>Parodontitis chronica difusa</i>			<i>Parodontitis chronica granulomatosa</i>		
	ИгА	ИгГ	ИгМ	ИгА	ИгГ	ИгМ
X	4,41	12,81	1,88	4,11	15,42	2,06
SD	1,74	7,16	1,18	1,83	7,07	1,24
SE	0,34	1,43	0,23	0,36	1,41	0,25
t	4,82	0,233	2,49	3,99	1,70	2,99
P	<0,01*	<0,05*	<0,05*	<0,01*	<0,05*	<0,01*

* - разликите не се сигнификантни

Постоечките разлики во наодите на имуноглобулините помеѓу двете испитувани подгрупи не се значајни. Кај двете подгрупи лесно е зголемен ИгА, но и тој наод не е сигнификантен.

Истите наоди од двете подгрупи споредбено се прикажани на граф. 8.

Графикон 8



КЛЕТОЧЕН ИМУН ОДГОВОР

I ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА

Parodontitis chronica diffusa пред хируршка терапија

Во табела 13 се прикажани наодите на CD-маркерите кај испитаниците со дифузна форма на болеста пред хируршка терапија.

Табела 13

Број	CD3	CD4	CD8	Број	CD3	CD4	CD8
1	50,00	28,00	30,00	14	60,00	36,00	26,00
2	54,00	30,00	28,00	15	48,00	28,00	26,00
3	62,00	40,00	22,00	16	54,00	38,00	26,00
4	60,00	38,00	28,00	17	62,00	40,00	20,00
5	60,00	40,00	30,00	18	56,00	38,00	20,00
6	54,00	38,00	26,00	19	70,00	36,00	36,00
7	58,00	40,00	26,00	20	58,00	32,00	34,00
8	54,00	34,00	18,00	21	58,00	30,00	24,00
9	68,00	40,00	28,00	22	64,00	42,00	28,00
10	70,00	50,00	20,00	23	60,00	42,00	28,00
11	60,00	30,00	26,00	24	68,00	38,00	28,00
12	60,00	30,00	20,00	25	60,00	40,00	20,00
13	50,00	28,00	20,00	просек-X	59,12	36,24	25,52

Кај оваа испитувана подгрупа добиените наоди за средните вредности на класите на диференцијација на Т-лимфоцитите CD3, CD4 и CD8 се движат во нормални граници.

Во табелата 14 се прикажани вредностите на Т-лимфоцитните супсетови кај испитуваната подгрупа со дифузна форма споредени со оние од контролната група.

Табела 14

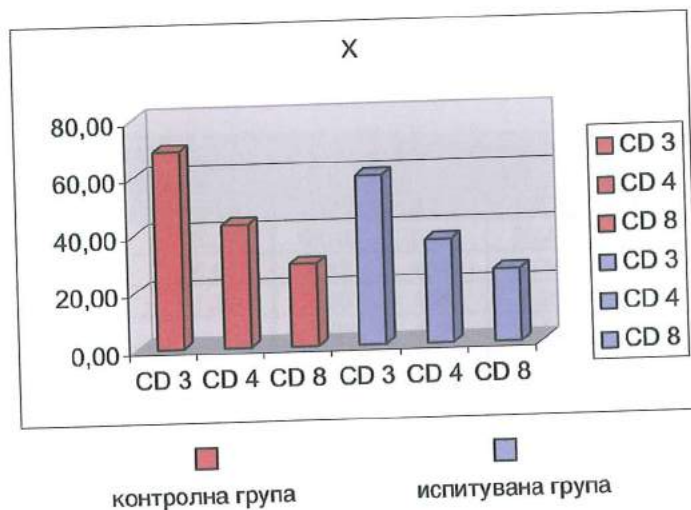
	Контролна група (n-25)			Испитувана група (n-25)			
	CD3	CD4	CD8	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
X	69,16	42,84	29,20	59,12	36,24	25,52	1,42
SD	6,49	10,08	6,85	5,95	5,55	4,63	
SE	1,30	2,02	1,37	1,50	1,11	0,93	
t				-5,70	-2,87	-2,22	
P				<0,01*	<0,01*	<0,05*	

* - разликите не се сигнификантни

Од табелата 14 се гледа дека вредностите на класите на диференцијација кај испитаниците со дифузна форма, добиени пред терапијата, се пониски во споредба со вредностите од контролната

група. Сепак, висината на вредностите и добиените разлики во нив, се движат во нормалата и не покажуваат сигнификантност. Односот ЦД4/ЦД8 е во нормала. Истите наоди се прикажани на графикон 9.

Графикон 9



I ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА
Parodontitis chronica diffusa по хируршка терапија

Во табела 15 се прикажани просечните вредности на CD-маркерите на Т-лимфоцитите кај испитаниците со дифузна форма по терапија. Вредностите за просечното присуство на CD-маркерите кај Т-лимфоцитите кај оваа испитувана подгрупа се движат во нормални граници.

Табела 15

Број	CD3	CD4	CD8	Број	CD3	CD4	CD8
1	68,00	42,00	30,00	14	58,00	38,00	26,00
2	58,00	32,00	34,00	15	60,00	30,00	24,00
3	70,00	36,00	36,00	16	60,00	42,00	28,00
4	74,00	52,00	30,00	17	64,00	42,00	28,00
5	72,00	50,00	24,00	18	68,00	38,00	28,00
6	68,00	40,00	21,00	19	64,00	36,00	28,00
7	60,00	40,00	20,00	20	56,00	32,00	22,00
8	78,00	42,00	30,00	21	56,00	32,00	22,00
9	68,00	40,00	36,00	22	50,00	26,00	20,00
10	68,00	38,00	26,00	23	60,00	34,00	22,00
11	60,00	38,00	28,00	24	48,00	26,00	20,00
12	64,00	40,00	24,00	25	50,00	28,00	24,00
13	60,00	40,00	30,00	просек-Х	62,48	37,36	26,44

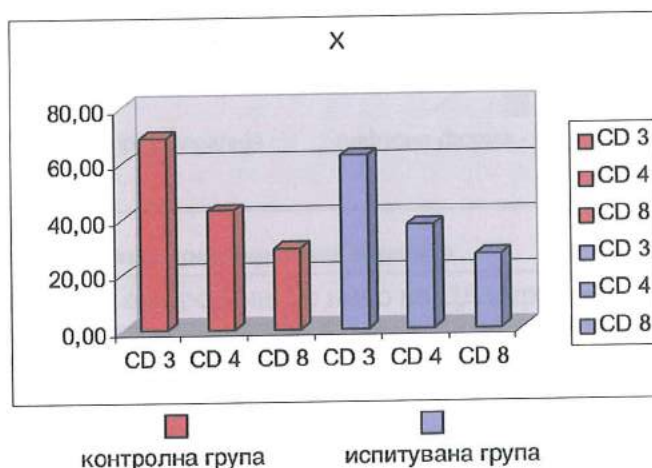
Во табелата 16 се прикажани истите наоди за CD-маркери кај испитуваната група споредена со наодите тие од контролната. Од споредбениот приказ се гледа дека помеѓу добиените вредности за ЦД-маркерите кај испитуваната и оние од контролната група нема значајни разлики. Односот ЦД4/ЦД8 е во нормала. На графикон 10 се компаративно прикажани истите наоди.

Табела 16

	Контролна група (n-25)			Испитувана група (n-25)			
	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8	ЦД4/ЦД8
X	69,16	42,84	29,20	62,48	37,36	26,44	1,41
SD	6,49	10,08	6,85	7,53	6,45	4,74	
SE	1,30	2,02	1,37	1,50	1,28	0,95	
t				-3,36	-2,29	-1,66	
P				<0,01*	<0,05*	<0,05*	

* - разликите не се сигнификантни

Графикон 10



Споредбена анализа на *parodontitis chronica diffusa* пред и по хируршка терапија

Во табела 17, на следната страница, споредбено се прикажани наодите на нивото на ЦД супсетовите на Т-лимфоцитите кај испитуваната подгрупа со ди-фузна форма пред и по терапијата.

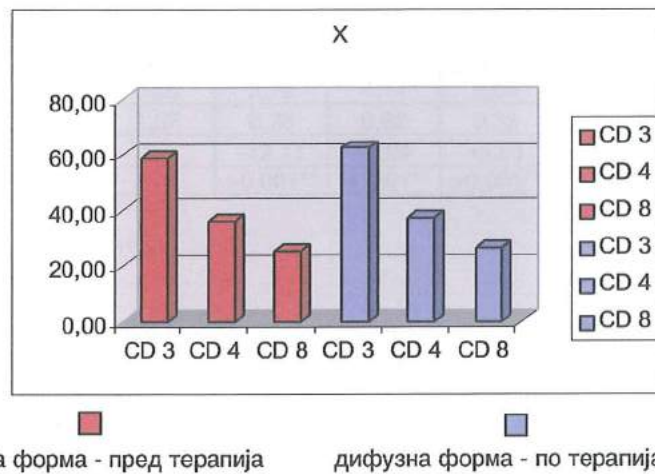
Од споредбениот приказ се гледа дека постои лесно зголемување на вредностите за ЦД-маркерите кај истата подгрупа при испитувањата по терапијата, но овие разлики не се значајни. Истите наоди се прикажани на графикон 11.

Табела 17

	Пред терапија			По терапија		
	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8
X	59,12	36,24	25,52	62,48	37,36	26,44
SD	5,95	5,55	4,63	7,53	6,45	4,74
SE	1,50	1,11	0,93	1,50	1,28	0,95
t	-5,70	-2,87	-2,22	-3,36	-2,29	-1,66
P	<0,01*	<0,01*	<0,05*	<0,01*	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

Графикон 11



II ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА

Parodontitis chronica granulomatosa пред хируршка терапија

Добиените резултати од просечното ниво на ЦД маркерите кај испитуваната подгрупа со грануломатозна форма пред хируршката терапија се прикажани во таб. 18.

Табела 18

Број	CD3	CD4	CD8	Број	CD3	CD4	CD8
1	48,00	28,00	22,00	14	54,00	30,00	26,00
2	48,00	26,00	20,00	15	46,00	24,00	26,00
3	50,00	26,00	26,00	16	52,00	30,00	20,00
4	50,00	32,00	16,00	17	52,00	32,00	16,00
5	60,00	36,00	26,00	18	46,00	20,00	22,00
6	56,00	32,00	22,00	19	46,00	20,00	28,00
7	52,00	28,00	26,00	20	48,00	26,00	20,00
8	50,00	26,00	22,00	21	48,00	28,00	16,00
9	48,00	32,00	20,00	22	56,00	30,00	20,00
10	54,00	30,00	26,00	23	56,00	32,00	20,00
11	46,00	20,00	24,00	24	54,00	30,00	26,00
12	50,00	30,00	18,00	25	54,00	24,00	26,00
13	50,00	26,00	20,00	просек-X	50,96	27,92	22,16

II ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА
Parodontitis chronica granulomatosa по хируршка терапија

Нивото на просечни вредности на ЦД маркерите кај Т-лимфоцитите од групата со грануломатозна форма се прикажани на следната табела.

Табела 20

Број	CD3	CD4	CD8	Број	CD3	CD4	CD8
1	82,00	53,00	37,00	14	62,00	40,00	20,00
2	78,00	46,00	33,00	15	54,00	34,00	18,00
3	64,00	40,00	22,00	16	70,00	50,00	20,00
4	52,00	30,00	20,00	17	72,00	50,00	24,00
5	52,00	32,00	16,00	18	60,00	30,00	26,00
6	56,00	32,00	26,00	19	58,00	40,00	20,00
7	54,00	30,00	26,00	20	58,00	38,00	20,00
8	70,00	50,00	20,00	21	54,00	30,00	20,00
9	88,00	44,00	32,00	22	58,00	30,00	24,00
10	60,00	38,00	28,00	23	60,00	30,00	24,00
11	60,00	40,00	26,00	24	68,00	38,00	28,00
12	68,00	42,00	30,00	25	78,00	42,00	30,00
13	68,00	42,00	36,00	просек-X	64,16	38,84	25,04

Од табелата се гледа дека сите добиени средни вредности, за сите ЦД маркери, се во нормални граници.

Во табелата 21 е прикажана споредба на добиените наоди од испитаниците со грануломатозна форма по терапија со наодите од контролната група.

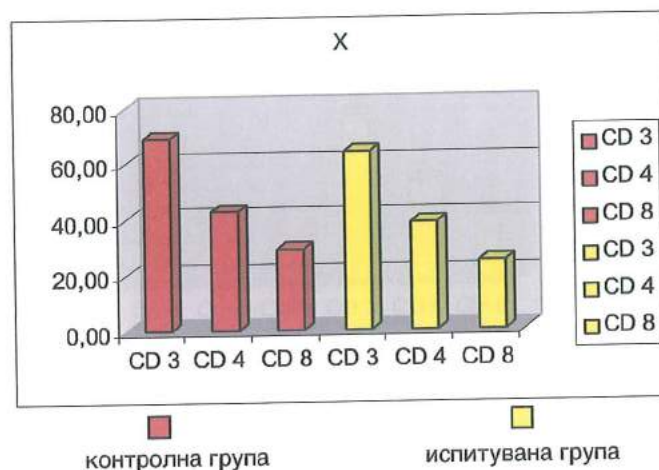
Табела 21

	Контролна група (n-25)			Испитувана група (n-25)			
	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8	ЦД4/ЦД8
X	69,16	42,84	29,20	64,16	38,84	25,04	1,55
SD	6,49	10,08	6,85	9,79	7,29	5,65	
SE	1,30	2,02	1,37	1,76	1,46	1,13	
t				-2,12	-1,60	-2,34	
P				<0,05*	<0,05*	<0,05*	

* - разликите не се сигнификантни

Споредбата на наодите помеѓу испитуваната група и наодите од контролната покажуваат дека нема значајни разлики. Односот ЦД4/ЦД8 е во нормала. Истото се забележува и во приказот на графиконот 13.

Графикон 13



Споредбена анализа помеѓу *parodontitis chronica granulomatosa* пред и по терапија

Наодите на ЦД маркерите кај групата со грануломатозна форма пред и по хируршката терапија се дадени во табела 22.

Табела 22

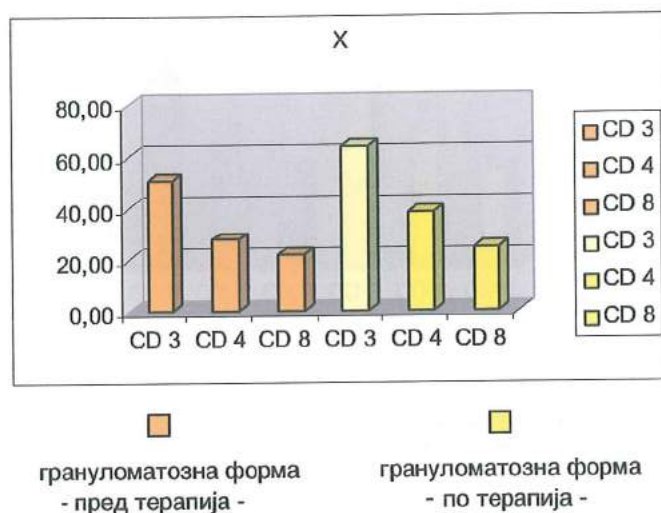
	Пред терапија			По терапија		
	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8
X	50,96	27,92	22,16	64,16	38,84	25,04
SD	3,79	4,14	3,65	9,79	7,29	5,65
SE	0,75	0,82	0,73	1,76	1,46	1,13
t	-12,11	-6,84	-4,53	-2,12	-1,60	-2,34
P	>0,001**	>0,001**	>0,001**	>0,05**	>0,05**	>0,05**

** - разликите се сигнификантни

Од споредбениот приказ помеѓу наодите пред терапијата и наодите од истата група испитувана подгрупа добиени еден месец по терапијата, се гледа дека постои значајно зголемување на вредностите на ЦД маркерите кај испитуваната група по терапија.

Истите наоди компаративно се прикажани на графиконот 14.

Графикон 14



Споредбена анализа помеѓу parodontitis chronica diffusa и parodontitis chronica granulomatosa пред терапија

На следната табела се прикажани наодите за ЦД маркерите помеѓу испитаниците со дифузна форма и оние со грануломатозна форма на болеста пред терапија.

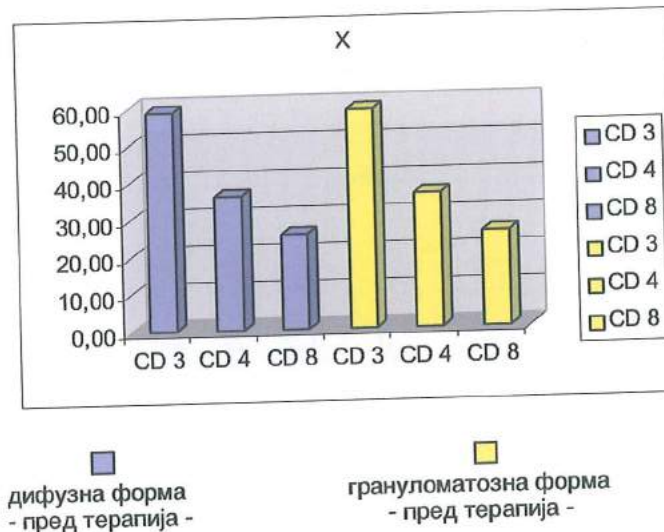
Табела 23

	Parodontitis chronica diffusa			Parodontitis chronica granulomatosa		
	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8
X	59,12	36,24	25,52	50,96	27,92	22,16
SD	5,95	5,55	4,63	3,79	4,14	3,65
SE	1,50	1,11	0,93	0,75	0,82	0,73
t	-5,70	-2,87	-2,22	-12,11	-6,84	-4,53
P	<0,01**	<0,01**	<0,05**	<0,01**	>0,001*	<0,01**

- * - разликите не се сигнификантни
- ** - разликите се сигнификантни

Од споредбениот приказ на добиените наоди помеѓу двете испитувани подгрупи се гледа дека вредностите на ЦД маркерите се приближни и не покажуваат значајни разлики, освен кај ЦД4 кај грануломатозната форма каде средните вредности се значајно пониски. Истите споредби се прикажани на графиконот 15.

Графикон 15



Споредбена анализа помеѓу parodontitis chronica diffusa и parodontitis chronica granulomatosa по терапија

На следната табела компаративно се прикажани средните вредности на ЦД маркерите од Т-лимфоцитите помеѓу двете испитувани подгрупи добиени од испитувани примероци крв земено еден месец по терапијата.

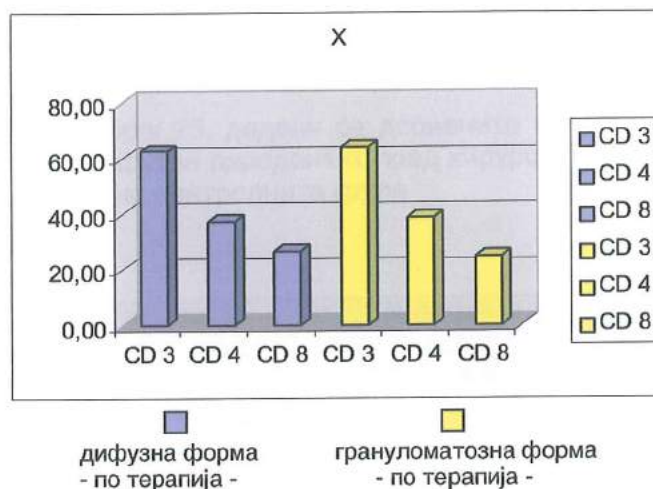
Табела 24

	Parodontitis chronica granulomatosa					
	Parodontitis chronica diffusa			Parodontitis chronica granulomatosa		
	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8	ЦД 3	ЦД 4	ЦД 8
X	62,48	37,36	26,44	64,16	38,84	25,04
SD	7,53	6,45	4,74	9,79	7,29	5,65
SE	1,50	1,28	0,95	1,76	1,46	1,13
t	-3,36	-2,29	-1,66	-2,12	-1,60	-2,34
P	<0,01*	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

Од табелата се гледа дека просечните вредности на ЦД маркерите, помеѓу испитуваната подгрупа со дифузна форма на болеста и оние со грануломатозна форма се приближни. Споредбено прикажани наодите по хируршката терапија не покажуваат значајни разлики помеѓу двете подгрупи. Истите наоди се прикажани на графиконот 16.

Графикон 16



БЛАСТНА ТРАНСФОРМАЦИЈА НА ЛИМФОЦИТИТЕ

I ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА

Parodontitis chronica diffusa пред хируршка терапија

Резултатите од испитувањата на движењето на рНА маркерите кај испитуваната подгрупа со дифузна форма на болеста пред хируршка терапија се прикажани во табела 24.

Табела 24

Број	РНА	СопА	PrA	Број	РНА	СопА	PrA
1	10,55	8,85	24,21	14	22,48	20,84	30,18
2	20,23	24,26	20,20	15	32,59	28,70	28,31
3	28,48	24,18	30,24	16	32,58	34,64	33,50
4	22,48	20,84	30,18	17	30,18	32,47	17,93
5	27,12	25,83	30,72	18	24,60	29,70	30,45
6	27,89	26,48	20,14	19	38,60	36,94	39,21
7	32,59	28,70	28,31	20	33,98	50,00	40,00
8	33,89	31,45	18,97	21	40,55	58,22	12,18
9	42,14	38,18	22,18	22	48,92	33,49	39,75
10	34,97	38,06	24,15	23	24,89	28,97	22,44
11	28,34	31,82	20,39	24	37,64	33,06	21,97
12	35,87	80,65	59,37	25	46,69	42,61	59,80
13	27,89	26,48	20,14	просек-Х	31,45	33,42	29,00

Од прикажаните наоди на РНА маркерите кај испитаниците со дифузна форма на болеста пред хируршка терапија се забележува дека поединечните наоди, според митогените супстанции, се во границите на нормалата. Само кај три испитаници (бр. 12, 20 и 25) се забележени отстапувања од нормалните граници.

Во следната табела, број 25, дадени се добиените наоди на подгрупата испитаници со дифузен пародонтит пред хируршка терапија во споредба со наодите на контролната група

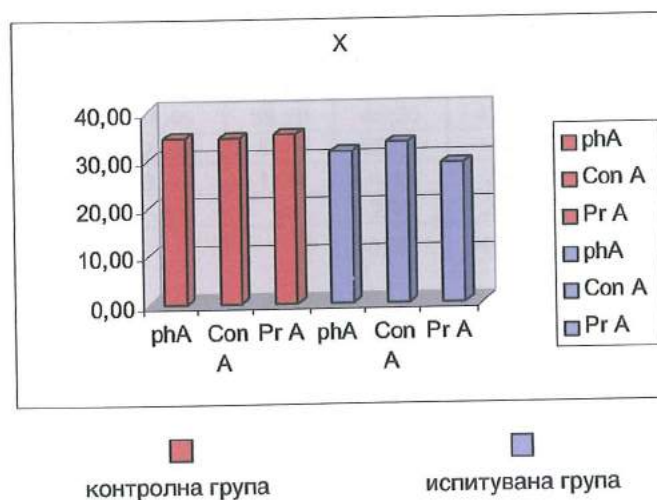
Табела 25

	Контролна група (n-20)			Испитувана група (n-25)		
	РНА	Con A	Pr A	РНА	Con A	Pr A
X	34,40	34,45	35,20	31,45	33,42	29,00
SD	2,83	2,48	4,24	8,54	13,83	11,62
SE	0,90	0,78	1,34	1,70	2,77	2,32
t				-1,48	-0,33	-2,26
P				<0,05*	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

Од податоците во табелата се гледа дека добиените наоди од испитуваната подгрупа со дифузен пародонтит пред хируршка терапија споредени со наодите на контролната група не покажуваат значајни разлики, односно нема сигнификантност на разликите. Истите резултати се прикажани и на графиконот 17. Од графиконот и визуално се воочува дека нема значителни разлики во наодите од испитуваната група споредено со наодите на контролната.

Графикон 17



I ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА
Parodontitis chronica diffusa по хируршка терапија

Во табела 26 се дадени добиените наоди кај подгрупата испитаници со дифузен пародонтит по хируршка терапија.

Табела 26

Број	РНА	СопА	PrA	Број	РНА	СопА	PrA
1	52,80	32,98	42,96	14	38,60	36,94	39,21
2	38,55	56,22	13,19	15	32,58	34,64	33,50
3	64,04	38,97	58,15	16	33,98	50,00	40,00
4	40,55	58,22	12,18	17	28,34	31,82	20,39
5	48,92	33,49	39,75	18	35,87	80,65	59,37
6	34,97	38,06	24,15	19	32,59	28,70	28,31
7	42,14	38,18	22,18	20	25,92	27,69	22,70
8	52,63	47,16	50,33	21	38,20	34,30	34,87
9	28,09	25,59	20,90	22	28,09	25,59	20,90
10	38,20	34,30	34,87	23	64,60	56,98	58,22
11	46,69	42,61	59,80	24	46,69	42,61	59,80
12	77,78	71,31	111,62	25	27,12	25,83	30,72
13	132,00	58,98	90,21	просек-X	45,20	42,07	41,13

Средните вредности на сите испитувани параметри (рНА, СопА и PrA) се доста високи што дава основа за претпоставка на постоење на бластна реактивност кај болните со дифузен пародонтит после хируршката терапија, што е поочигледно при споредување на резултатите со резултатите на контролната група, што е прикажано во табелата 27, дадена подолу.

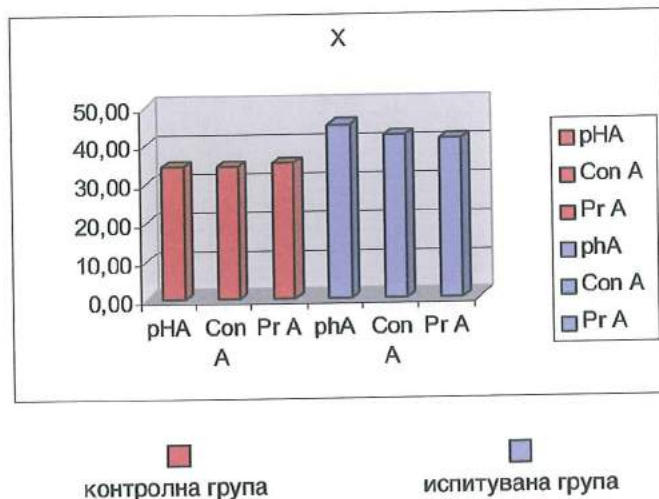
Табела 27

	Контролна група (n=20)			Испитувана група (n=25)		
	РНА	Соп А	Pr А	РНА	Соп А	Pr А
X	34,40	34,45	35,20	45,20	42,07	41,13
SD	2,83	2,48	4,24	22,25	14,58	23,58
SE	0,90	0,78	1,34	4,45	2,91	4,71
T				2,15	2,31	1,11
P				>0,05**	>0,05**	>0,05**

** - разликите се сигнификантни

Добиените наоди кај испитуваната подгрупа со дифузен пародонтит по применетата хируршка терапија покажуваат зголемени вредности кај сите болни за сите митогени, споредени со наодите на контролната група, што сигнализира дека овде бластната реактивност е зголемена. Истите наоди се прикажани и на графиконот 18.

Графикон 18



Забележителна е зголемената бластна реактивност кај испитаниците по хируршката терапија.

Споредбена анализа на parodontitis chronica diffusa пред и по хируршка терапија

Во табелата број 28 дадени се резултатите на подгрупата испитаници со дифузен парондотитис пред и по применетата терапија.

Табела 28

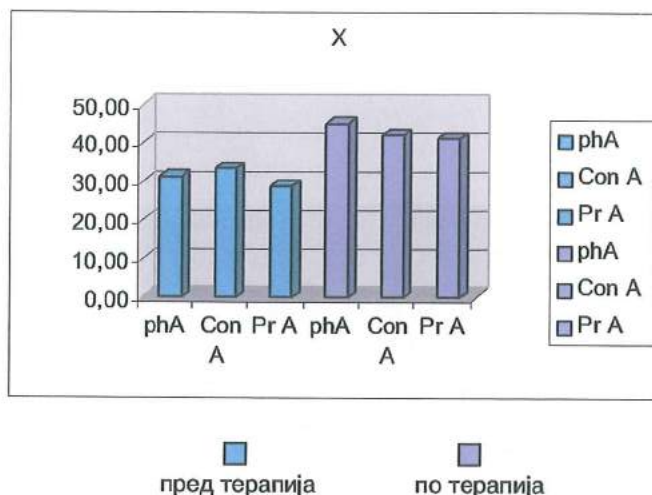
	Пред терапија			По терапија		
	pHA	Con A	Pr A	pHA	Con A	Pr A
X	31,44	33,42	29,00	45,20	42,07	41,13
SD	8,54	13,83	11,62	22,25	14,58	23,58
SE	1,70	2,77	2,32	4,45	2,91	4,71
t	-1,48	-0,33	-2,26	2,15	2,31	1,11
P	<0,05*	<0,05*	<0,05*	>0,05**	>0,05**	>0,05**

* - разликите не се сигнификантни

** - разликите се сигнификантни

Споредбените збирни резултати покажуваат значајно зголемување на бластната реактивност кај испитаниците по хируршката терапија во однос на истите пред терапијата. Истата споредба е прикажана и на графиконот 19, на следната страница.

Графикон 19



Од графиконот уште поилустративно се забележува зголемувањето на бластната реактивност после применетата терапија.

II ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА

Parodontitis chronica granulomatosa пред хируршка терапија

Во табела 29 се дадени податоците за подгрупата испитаници со хроничен грануломатозен пародонтит пред примена на терапија.

Табела 29

Број	РНА	Con A	Pr A	Број	РНА	Con A	Pr A
1	28,42	24,18	30,24	14	32,59	28,70	28,31
2	22,48	20,84	30,18	15	40,55	58,22	12,18
3	34,44	28,20	18,42	16	33,87	31,45	18,97
4	27,12	25,83	30,72	17	28,34	20,17	20,15
5	27,89	26,48	20,14	18	24,89	28,97	22,44
6	10,46	11,77	21,82	19	28,34	31,82	20,39
7	31,11	13,71	23,48	20	27,89	26,48	20,14
8	49,60	44,05	38,06	21	24,60	29,70	30,45
9	9,00	11,63	4,35	22	30,18	32,47	17,93
10	52,63	47,16	50,33	23	22,48	20,84	30,18
11	64,60	56,98	58,22	24	10,55	8,85	24,21
12	64,04	38,97	58,15	25	20,23	24,26	20,20
13	27,89	26,48	20,14	просек-Х	30,97	28,73	26,79

Добиените резултати се движат во нормални граници, како кај секој поединечен испитаник така и во средните вредности на целата испитувана група со исклучок на мал број испитаници.

Во табела 30 се дадени резултатите на испитуваната подгрупа со хроничен грануломатозен пародонтит пред применетата хируршка терапија и тие на контролната група.

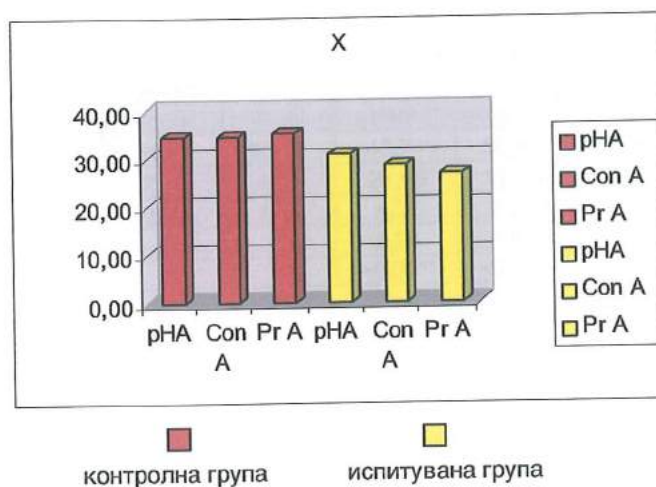
Табела 30

	Контролна група (n-20)			Испитувана група (n-25)		
	pHA	Con A	Pr A	pHA	Con A	Pr A
X	34,40	34,45	35,20	30,97	28,73	26,79
SD	2,83	2,48	4,24	14,25	12,65	12,85
SE	0,90	0,78	1,34	2,85	2,53	2,57
t				-1,06	-1,99	-2,79
P				>0,05*	>0,05*	>0,01*

* - разликите не се сигнификантни

Од споредбата на резултатите на испитуваната подгрупа со хроничен грануломатозен пародонтит пред хируршката терапија се гледа дека нема значајни разлики во однос на тие од контролната група, т.е дека не се сигнификантни. Истите наоди се прикажани на граф. 20.

Графикон 20



II ИСПИТУВАНА ПОДГРУПА
Parodontitis chronica granulomatosa по хируршка терапија

Во табела број 31 дадени се резултатите испитуваната подгрупа со хроничен грануломатозен пародонтит по применетата хируршка терапија.

Табела 31

Број	РНА	Соп А	Pr А	Број	РНА	Соп А	Pr А
1	28,09	25,59	20,90	14	38,60	36,94	39,21
2	25,92	27,69	22,70	15	32,58	34,64	33,50
3	38,20	34,30	34,87	16	46,69	33,06	59,80
4	52,80	32,98	42,96	17	22,48	20,84	30,18
5	38,55	56,22	13,19	18	38,60	28,70	28,31
6	64,04	38,97	58,15	19	30,18	20,84	30,18
7	40,55	58,22	12,18	20	37,64	31,82	20,39
8	48,92	33,49	39,75	21	48,92	31,45	18,97
9	34,97	38,06	24,15	22	34,97	31,82	24,15
10	42,14	38,18	22,18	23	132,00	42,61	59,80
11	37,64	33,06	21,97	24	64,04	38,06	58,15
12	46,69	42,61	59,80	25	40,55	33,49	39,75
13	77,78	71,31	111,62	просек-Х	45,74	36,60	37,07

Резултатите прикажани во табелата се малку повисоки од вообичаените кај подгрупата со хроничен грануломатозен пародонтит по хируршка терапија што укажува на лесно зголемена бластна реактивност.

Во табела 32 се дадени резултатите од контролната и испитуваната подгрупа со хроничен грануломатозен пародонтит по хируршка терапија.

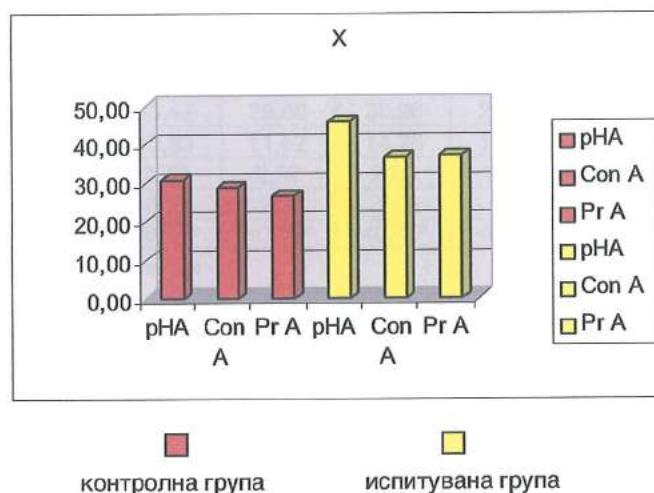
Табела 32

	Контролна група (n=20)			Испитувана група (n=25)		
	РНА	Соп А	Pr А	РНА	Соп А	Pr А
X	34,40	34,45	35,20	45,74	36,60	37,07
SD	2,83	2,48	4,24	21,89	11,25	21,68
SE	0,90	0,78	1,34	4,37	2,25	4,33
t				2,29	0,83	0,38
P				>0,05**	<0,05*	<0,05*

- * - разликите не се сигнификантни
- ** - разликите се сигнификантни

Кај испитуваната подгрупа е најдена лесно зголемена бластна реактивност. Тој наод не е значаен, освен за реакцијата со митогенот РНА. Истото е прикажано на граф. 21, на следната страница.

Графикон 21



Споредба помеѓу *parodontitis chronica granulomatosa* пред и по терапија

Во табелата 33 се дадени резултатите од подгрупата со хроничен грануломатозен пародонтит пред и по хируршка терапија.

Табела 33

	Пред терапија			По терапија		
	PHА	Con A	Pr A	PHА	Con A	Pr A
X	30,96	28,73	26,72	45,74	36,59	37,07
SD	14,25	12,65	12,85	21,89	11,25	21,68
SE	2,85	2,53	2,57	4,37	2,25	4,33
T	-1,06	-1,99	-2,79	2,29	0,83	0,38
P	<0,05*	<0,05*	<0,01*	>0,05**	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

** - разликите се сигнификантни

Споредбените резултати кај испитуваната подгрупа со хроничен грануломатозен пародонтит пред и по хируршката терапија покажуваат лесно зголемена бластна реактивност. Овие наоди немаат голема сигнификантност, освен за митогенот РНА.

Споредба помеѓу *parodontitis chronica diffusa* и *parodontitis chronica granulomatosa* пред терапија

Во табелата 34 се дадени резултатите од испитуваната подгрупа со дифузен и хроничен грануломатозен пародонтит пред применетата хируршка терапија.

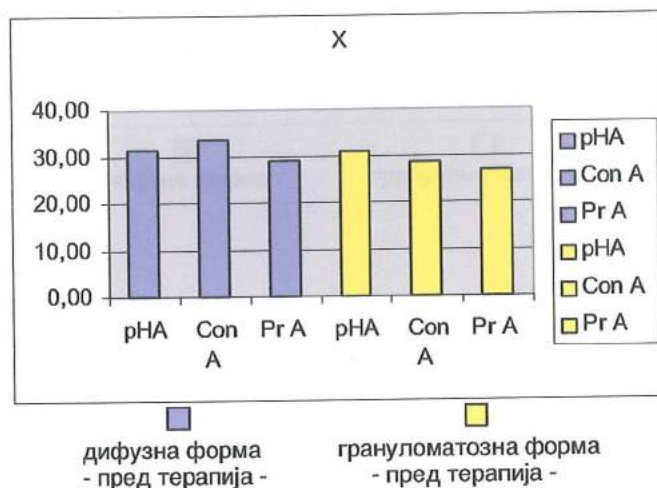
Табела 34

	<i>Parodontitis chronica</i>					
	<i>diffusa</i>			<i>granulomatosa</i>		
	PHA	Con A	Pr A	PHA	Con A	Pr A
X	31,44	33,42	29,00	30,96	28,73	26,72
SD	8,54	13,83	11,62	14,25	12,65	12,85
SE	1,70	2,77	2,32	2,85	2,53	2,57
t	-1,48	-0,33	-2,26	-1,06	-1,99	-2,79
P	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,01*

* - разликите не се сигнификантни

Споредбените резултати помеѓу испитаниците со дифузен и грануломатозен пародонтит пред терапијата, не покажуваат сигнификантни разлики. Резултатите се прикажани и на графиконот 22.

Графикон 22



Споредбена анализа помеѓу *parodontitis chronica diffusa* и *parodontitis chronica granulomatosa* по терапија

Во табелата 35 се дадени резултатите на двете испитувани подгрупи, со дифузен и хроничен грануломатозен пародонтит по применетата хируршка терапија.

Табела 35

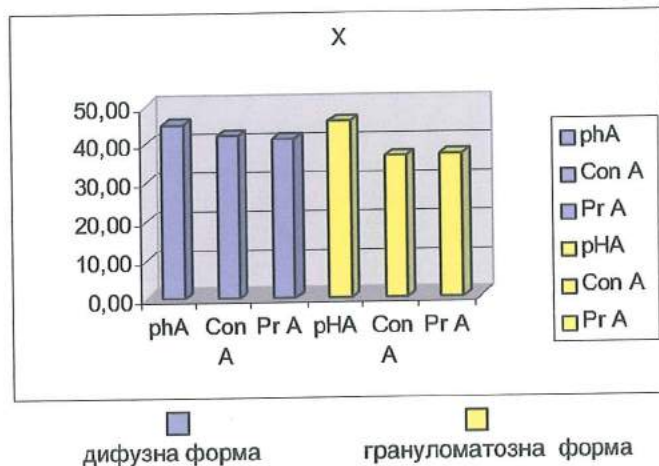
	<i>Parodontitis chronica</i>					
	<i>diffusa</i>			<i>granulomatosa</i>		
	PHA	Con A	Pr A	PHA	Con A	Pr A
X	45,20	42,07	41,13	45,74	36,59	37,07
SD	22,25	14,58	23,58	21,89	11,25	21,68
SE	4,45	2,91	4,71	4,37	2,25	4,33
T	2,15	2,31	1,11	2,29	0,83	0,38
P	>0,05**	>0,05**	>0,05**	>0,05**	<0,05*	<0,05*

* - разликите не се сигнификантни

** - разликите се сигнификантни

Споредбената анализа на резултатите на обете испитувани подгрупи: со дифузна форма на болеста и со грануломатозна - по терапијата помеѓу себе, покажуваат општа зголемена бластна реактивност кај дифузната форма, додека кај грануломатозната форма има зголемена реактивност само со РНА, без значајни меѓусебни разлики. Истите наоди се прикажани на графикон 23.

Графикон 23



Од графички прикажаните резултати на испитуваните подгрупи: со дифузна форма и со грануломатозна, по терапија, се визуално повпечатлив приказ за зголемената бластна реактивност кај дифузната форма, како и зголемената реактивност само со РНА кај грануломатозната.

ДИСКУСИЈА

Хроничните периапикални патози како посебен клинички интитет го привлекуваат нашето внимание од аспект на нивната мултикаузална етиологија, фреквенција на појавување, компликации, дијагностицирање а истовремено претставуваат и специфичен проблем од аспект на нивниот оралнохируршки третман со кој секојдневно се сретнуваме во денталната казуистика. Хроничните периапикални процеси се заболување од воспалителен карактер локализирани околу врвот на коренот. Тие како заболувања од инфламаторен карактер со неспецифична бактериска етиологија ги имаат сите карактеристики на хронични воспаленија. Истите претставуваат израз на намалена активност на причинителот од една страна и зголемена отпорност на организмот од друга страна со доминација на пролиферацијата, додека алтерацијата и ексудацијата, иако во втор план, сепак се присутни во помала или поголема мера зависно од типот на хроничниот периапикален процес.

Во формирањето на хроничните периапикални лезии се инволвирани мултипни механизми. Континуираната иритација на периапикалните ткива доведува до активација на инфламаторните механизми и ослободување на неспецифични медијатори. Постојаното ослободување на антигени од патолошки инволвираниот коренски канал резултира со една или со комбинација на различни типови на имунолошки реакции.

Во етиопатологијата, текот, па и прогнозата на присутната хронична инфламација на пародонтот, манифестирана како хронична дифузна форма или пак како хронична грануломатозна форма, од големо значење се компонентите на имунолошката одбрана на организмот. Хуморалниот, односно клеточниот имун одговор, следени преку квантитативното присуство и преку активноста на имуноглобулините, односно преку нивото на супкласите на Т-лимфоцитите и нивната моќ на реагирање следена преку бластната трансформација, покажуваат големо влијание врз појавата и текот на хроничната инфламација.

ХУМОРАЛЕН ИМУН ОДГОВОР

Промени кај серумските имуноглобулини

Кај болните со пародонтитис *chronica diffusa* испитувањата на ни-вото на имуноглобулините ИгА, ИгГ и ИгМ пред извршување на хируршката терапија, покажаа различни вредности споредувано со контролна група кои се движат во границите на нормалата. Добиена е поизразита разлика во присуството на ИгГ кај болните (17,33 g/L), додека кај контролна група е добиено (12,39 g/L). Сепак, споредувано со нормалните вредности од методата на определување, тие се движат во горната гра-ница на нормалата.

Испитувањата извршени еден месец по хируршката интервенција покажаа блиски вредности на имуноглобулините ИгМ и ИгГ со оние од контролна група. Значи, кон нив се приближија и нешто повисоките вредности на ИгГ. Добиена е разлика кај ИгА, кој е повисок споредувано со наодот кај контролната група, меѓутоа и ова ниво се наоѓа во горната граница на нормалата. Овие наоди разгледувани поединечно и особено компаративно помеѓу двете групи болни (нелекувани и лекувани), сугерираат дека ИгГ, како најекспониран имуноглобулин во антибактериската одбрана, е поприсутен кај нелекуваните болни, додека, како потрајна одбрана, подолго време се присутни лесно зголемените вредности на ИгА кај лекуваните болни. Меѓутоа, сите овие промени не се сигнификантни.

Кај болните со пародонтитис *chronica granulomatosa* пред терапијата, наодите на нивото на имуноглобулините покажуваат поблиски вредности со оние од к.г. Слични наоди има и кај болните после хируршката интервенција за ИгГ и ИгМ, додека ИгА покажува нешто зголемени вредности кои се движат во горната граница на нормалата. Споредувајќи ги меѓусебно наодите кај болните со дифузната форма со оние од болните со грануломатозна форма, се забележуваат скоро идентични резултати, како пред терапијата, така и по терапијата. ИгА е лесно зголемен и кај двете групи болни после терапијата, а ИгГ е нешто повисок само кај болните од дифузната форма пред терапијата. Но, сите овие разлики се движат во нормални граници и не се сигнификантни наоди.

До слични резултати и согледување дошле и Johannessen и сор. (10) кои во својата студија го демонстрираат присуството на класите на имуноглобулини ИгГ, ИгМ, ИгА, и ИгЕ, во хуманите пе-

риапикални лезии, укажувајќи на локалната продукција на анти-тела. Тие ја потенцираат преминацијата на ИгГ секретирачки клетки во периапикалните грануломи. Исто така и овие автори не констатирале сигнификантна разлика помеѓу дистрибуцијата на различните имуноглобулини во денталните грануломи и во цистите. Вакви наоди потврдува и Torebinejad (66), кој истакнува дека кај својата серија од 33 испитаници не добил статистички сигнификантни разлики во нивото на имуноглобулините помеѓу испитуваната група и контрол-ната група. За разлика од овие автори, како и нашите наоди, Nordh (41) добил сигнификантна статистичка разлика во нивото на имуно-глобулините помеѓу испитуваната група и контролната. Черкашин и сор. (5) кај грануломатозната форма добиле различни вредности за имуноглобулините, но без значајни статистички разлики, додека овие промени кај дифузната форма биле произразити. Додека пак, Максимовски и сор. (22) добиле зголемени вредности за ИгА И ИгГ, но и тие не биле статистички сигнификантни.

Значи повеќето автори, а тоа го покажуваат и нашите наоди, добиле нешто зголемени вредности на имуноглобулините, кои се движеле во горните граници на нормалната. Разликите во наодите пред сè се должат, на разликите во нормалните вредности, што се нумерички гледано поголеми, зависно од користените методи.

Промени кај суппопулациите на Т лимфоцитите

Испитувањата на суппопулациите на Т лимфоцитите кај болните со parodontitis chronica diffusa во стадиум пред хируршката интервенција, споредувано со наодите од контролната група покажаа лесно намалени вредности на сите ЦД маркери, но сепак тие се движат во нормални граници и се со нормален сооднос ЦД4/ЦД8. Кај истата група болни, испитувањата на нивото на ЦД маркерите извршени од примерок периферна крв земен еден месец по хируршката терапија, покажаа вредности многу поблиски до контролната група. Анализирајќи ги наодите на нивото на супкласите на диференцијација на Т-лимфоцитите кај истата група болни пред и по хируршката терапија, може да се забележи дека тие се блиски и не покажуваат сигнификантни разлики. Тоа зборува дека кај овие болни, суппопулациите на Т-лимфоцитите, како еден од најбитните елементи на целуларниот имунитет, се во нормални граници.

Испитувањата на ЦД маркерите кај болните со parodontitis chronica granulomatosa пред терапија во компарација со наодите кај

контролната група покажаа поизразени пониски вредности со меѓусебно приближување во односот ЦД4/ЦД8. Но овие наоди не се сигнификантни и сепак се движат во нормални граници. Наодите кај истата група болни после хируршката терапија, покажаа нормални вредности кои се движат поблиску до нумеричките наоди на контролната група, со нормален сооднос ЦД4/ЦД8 - поизразит во корист на ЦД4. Анализирајќи ги наодите кај истите болни во состојба без хируршката терапија и по неа, може да се каже дека понормални вредности се добиени кај болните по хируршката интервенција.

Споредувајќи ги наодите на класите на диференцијација на Т-лимфоцитите кај болните со дифузна форма и оние со грануломатозна форма пред терапијата, се забележува дека кај грануломатозната форма има пониски вредности на сите суппопулации и се приближува односот ЦД4/ЦД8. Иако овие наоди не се сигнификантни, сепак сугерираат дека кај овие болни може да има во некој степен послаб имун одговор. Меѓутоа, наодите кај двете форми после хируршката терапија покажуваат скоро идентични резултати. Кај болните со грануломатозната форма по хируршката интервенција нивото на ЦД маркерите се враќаат на повисоки вредности со сооднос ЦД4/ЦД8 поизразито во корист на ЦД4. Иако овие наоди не се сигнификантни, појасно сугерираат дека хируршката терапија била ефикасна и придонела кон нормализација на нивото на Т лимфоцитните супсџетови.

Вакви иследувања извршувал и Tani (61) чии резултати ни сугерираат дека во настанувањето на периапикалните лезии имаат улога како хуморалниот така и на целуларниот имунолошки одговор, исто така, укажуваат дека класите на имунокомпетентните клетки се различни во различни типови на периапикални лезии.

За овие промени поконкретно се искажува Kawashima (11) чии резултати покажуваат дека лимфоидните клетки забележливо се покачуваат кратко време пред експанзијата на активната лезија. ЦД4 лимфоцитите доминираат во почетокот додека ЦД8 лимфоцитите и плазма клетките доминираат кога големината на лезијата ќе се стабилизира. Овие наоди ни сугерираат дека макрофагите од хетерогената популација играат есенцијална улога во патогенезата на лезијата со активирање, зависејќи од нивната функционална хетерогеност, како ефекторни клетки или како антиген презентирачки клетки кои ги стимулираат ЦД4+ лимфоцитите да индуцираат имун одговор. Интеракцијата помеѓу плазма клетките и ЦД8+ лимфоцитите може да е во релација со хроничноста на лезијата.

Резултатите на Marton (26) даваат индикации дека во периапикалната лезија има пониско ниво на хелпер/индуктор клетки наспроти цитотоксичните/супресор Т-лимфоцити, додека се наоѓа забележително високо ниво на макрофаги. Овие наоди укажуваат дека Т-лимфоцитите и макрофагите може да играат важна улога во комплексното настанување ткивната деструкција како и во репараторните процеси во периапикалната регија.

Во понатамошни иследувања, Marton и Kiss (27) го акцентираат фактот дека експресијата на ЦД4 или ЦД8 во периферната крв или на местото на имфламацијата обезбедува промена на матурираните Т-клетки во две еклузивни субпопулации со одредена улога. Т-лимфоцитите кои обезбедуваат ЦД4 се хелпер/индуцер клетки, додека тие што даваат ЦД8 се цитотоксични/супресор клетки. Односот на ЦД4-позитивните спрема ЦД8-позитивните Т-лимфоцити во нормалниот тимус, лимфни јазли и периферна крв е околу 2:1, додека отстапувања се најдени кај неколку патолошки состојби, како автоимуни болести, имунодефициенција, хронична имфламација и тоа во периферната крв како и во зафатените органи. Алтерацијата на Т-клеточните субсетови авторите ја објаснуваат повеќе како манифестација на неспецифичната ефекторна фаза на имуниот одговор отколку како антиген специфичен индуктивен настан. Презентираниот однос на ЦД4 спрема ЦД8, сугерира дека имунорегулаторните промени можат да имаат придонес во патогенезата и развојот на хроничните апикални периодонтити.

Наодите на Matsuo (31) покажуваат дека ЦД4 клетките и ИГГ делуваат заедно против антигенската стимулација. Пропорцијата на Т-клетките во мононуклеарните инфилтрати варира зависно од големината на периапикалната лезија, додека пропорцијата на ЦД11 клетките (моноцити/макрофаги) е сигнификантно поголема во лезии кои покажуваат позитивна реакција на перкусија и се осетливи на палпација отколку во тие лезии кои се асимптоматски. Овие опсервации ни сугерираат дека Т-клетките имаат важна улога во развојот на периапикалната лезија, а ЦД11 клетките може да се инволвирани во развојот на симптомите кои ги прават овие лезии.

Kettering и Torabinejad (13), користејќи моноклонални антитела и индиректна имунопероксидазна боја за идентификација на Т и В лимфоцитите сугерираат дека Т-лимфоцитите претставуваат преобладавајќа лимфоцитна фракција во периапикалните лезии.

Исто како Nilsen (38), и Лукиќ (19), користејќи индиректна имунофлуороцентна микроскопија, соопштува дека на Т-лимфоцитите отпаѓа голем дел од клетките на моноклеарните инфилтрати во грануломите. Тие исто така дале индикации дека Т-helper клетките биле побројни отколку супресор/цитотоксичните Т клетки.

Во трудот на Лукиќ (19) сретнуваме податок дека имуно компетентните клетки од двата типа (Т и Б) се присутни во периапикалните лезии. Квантитативните анализи на ЦД3, ЦД4, ЦД8 и Иг-позитивни клетки базирани на индиректна имунофлуоресценција покажаа преобладавања на Т-клетките во дифузните и на Б клетките во грануломатозните моноклеарни инфилтрати. ЦД8-позитивните клетки се застапени во дифузните инфилтрати и особено во грануломи со јасно изразен епителиум, додека пак ЦД4 клетките се побројни во фокалните инфилтрати. Истиот автор укажува на констатацијата дека вкупниот број на ЦД3 лимфоцити е поголем од бројот на Б-клетките во истите примероци имајќи ги во предвид хистопатолошките карактеристики на грануломите. Спроведените анализи со фенотипски маркери за хелпер/индуцер ЦД4 и suppressor/cytotoxic ЦД8-супсетови на Т клетки покажаа дека двата типа се присутни во испитуваните примероци. Во поголем број на примероци ЦД8-позитивните клетки се застапени во однос на ЦД4 клетки. Во контекст на споменатите наоди вкупниот број на ЦД8 и ЦД4-позитивни клетки е поголем во однос на застапеноста на ЦД3-позитивните клетки. Улогата на ЦД4-helper клетките е особено важна во диференцијацијата на Б лимфоцитите во Иг-продуцирачки плазма клетки и во генетското скршување на ИгМ во ИгГ. Овие ефекти најверојатно настануваат со помош на ЦД4 Т-клеточни фактори на растење и фактори на диференцијација.

Општо кажано, наодите за ЦД маркерите на повеќе автори се совпаѓаат. Тие се со лесни варијации, со вредности во нормални граници кај дифузната форма, нешто пониски вредности кај грануломатозната форма, со приближување на односот ЦД4/ ЦД8 и сите овие варијации сепак се движат во нормални граници. За одбележување е дека пониските вредности на супопулациите на Т лимфоцитите кај грануломатозната форма добиени во активна фаза на болеста, после терапијата се нормализираат.

ПРОМЕНИ ВО СТЕПЕНОТ НА БЛАСТНА РЕАКТИВНОСТ НА ЛИМФОЦИТИТЕ

Испитувањата на реактивноста на лимфоцитите преку определување на нивната бластна трансформација кај болните од хроничната дифузна форма, пред тераписките постапки, покажаа дека стимулираните лимфоцити со сите митогени реагираат нормално. Кај истите болни, испитувањата извршени еден месец по хируршката терапија покажаа зголемена бластна реактивност. Споредувајќи ги резултатите од спомнатите примероци крв пред и по терапијата, како и со контролната група, може да се каже дека постои значајна разлика во наодите и дека после хируршката терапија кај овие болни има сигнификантно зголемено бластно реагирање.

Кај болните со грануломатозната форма испитуваните лимфоцити издвоени од примероци крв пред терапијата, исто така, покажуваат нормални вредности во споредба со контролната група. Но, истите испитувања направени кај истите болни после хируршката интервенција, покажуваат лесно зголемена бластна реактивност, која е значајно изразита само со митогенот РНА.

Споредувајќи ги наодите кај двете форми пред терапијата се добиваат скоро идентични вредности во лимфобластогенезата, но разлики се појавуваат по хируршката терапија. Наодите кај болните со грануломатозна форма покажуваат зголемена реактивност на лимфоцитите само со митогенот РНА, додека кај оние со дифузна форма има општа зголемена реактивност со сите митогени. Иако овие меѓусебни разлики не се сигнификантни, сепак укажуваат на различна лимфобластогенеза, која е изразита кај болните со дифузна форма после хируршката интервенција.

До слични резултати дошле и други автори кои ја иследувале активацијата на лимфоцитите.

Така, Черкашин и сор. (5) кај нивната група болни (20 испитаници од грануломатозна форма и 40 од дифузна форма) добиле ослабена бластна реактивност кај двете форми на болеста во нејзината активна фаза.

Максимовски и сор. (22) кај своите испитаници (18 болни со дифузна форма и 12 со грануломатозна) исто така вршеле иследу-

вање на бластната реактивност на Т-лимфоцитите пред и по терапијата. Тие забележале ослабена бластна реактивност кај болните пред терапијата, додека по терапијата таа се нормализирала.

Споредувајќи ги наодите на нивото на ЦД маркерите кај болните пред и после терапијата, кај двете форми на хроничните периодонтити, со наодите за активната бластогенеза на овие клетки, може да се истакне дека нивото на бројот на хелперните или цитотоксичните клетки е важен, но тој секогаш треба да се проценува во корелација со бластната реактивност. Бројните присутни антигени во оралната шуплина доведуваат до постојан стимуланс, а улогата на макрофагите како клетки носители на ХЛА антигени, како клетки кои го препознаваат туѓиот агенс, го процесираат и презентираат на Т-клеточните рецептори на хелперните лимфоцити, води до секреција на определени цитокини. Овие цитокини го потпомагаат прифаќањето на туѓиот пептид и трансмисијата на кодирано целно имунолошко реагирање, кое во основа се состои со бластно реагирање на лимфоцитите и создавање на клеточни клони за одбрана од определен агенс. Воедно овде хелперните лимфоцити, понатаму, со цитокинска продукција, предизвикуваат активација и бластна трансформација на Б-лимфоцитите. Така, настапува потполно делување на клеточниот и хуморалниот имунитет. Затоа бластната трансформација е многу индикативен тест за состојбата со реалната активност на лимфоцитите.

Овие сознанија ги истакнува и Нген (9) укажува на есенцијалната улога која ја имаат макрофагите и лимфоцитите во клеточните механизми инволвирани во хроничната инфламација. За време на развојот на специфичниот имунитет, макрофагите се одговорни во процесот на представување на антигените на имунокомпетентните Т-клетки. Тие исто така служат како акцесорни клетки на лимфоцитите со ослободување на солубилни фактори иволвирани во одбраната на домакилот. За да можат да ја вршат својата улога поефикасно, макрофагите ја имаат таа можност да бидат активирани, процес кој им овозможува поголема способност за фагоцитоза и за уништување на ингестираните микроорганизми. Активираните Т-клетки служат како клучни ефекторни клетки кои се способни за продукција на лимфокини кои пак го модифицираат однесувањето на останатите клетки. Во тој смисол, тие се способни да го потпомогнат или пак да го отежнат имуниот одговор. Хроничната инфламација е често асоцирана со иреверзибилна деструкција на паренхимално ткиво, и таму дефектот се пополнува со фиброзно сврзно ткиво, а пролиферацијата на фибробластите, продукцијата на колагенот и неоваскуларизацијата се стимулирани со секреција на цитокини од Т-клетките и макрофагите.

ЗАКЛУЧОЦИ

Од добиените резултати од извршените испитувања и од нивната анализа, поединечна и компаративна, може да се заклучи следново:

1. Хроничните пародонтити се релативно чести заболувања кои што може да доведат до трајни оштетувања на пародонциумот, како и на околните анатомоморфолошки структури.
2. Во етиопатогенезата, текот и прогнозата на хроничните пародонтити, манифестирани како дифузна и грануломатозна форма, од особено влијание се капацитетите на адекватно имунолошко реагирање на компонентите на хуморалниот и клеточниот имунитет.
3. Кај болните со дифузна форма, споредено со наодите на контролната група пред терапијата, нивото на имуноглобулините се движи во нормални граници, со благо покачување на нивото на класата ИгГ. По хируршката терапија нивото на ИгГ се нормализира, а се добива лесно покачување на нивото на ИгА.
4. Споредбено меѓу двете групи болни, ИгГ како најекспониран имуноглобулин во антибактериската одбрана, е присутен кај нелекуваните болни, додека ИгА изразен како потрајна одбрана е присутен кај лекуваните болни.
5. Кај болните со грануломатозна форма пред терапијата, нивото на имуноглобулините се движи во нормални граници. По терапијата има лесно зголемување на нивото на ИгА.
6. Споредбено кај двете групи болни, нема значајни разлики во имуноглобулините. Повисоките вредности на ИгГ кај дифузната форма пред терапијата не се сигнификантни. По терапијата и кај двете форми има лесно зголемување на ИгА.

7. Нивото на суппопулациите на Т-лимфоцитите кај болните со дифузна форма, споредувано со наодите кај контролната група, пред терапијата се наоѓа во долна граница на нормалата. После терапијата тие се со поблиски вредности кон оние од контролната група. Соодносот ЦД4/ ЦД8 е во нормални граници.
8. Нивото на суппопулациите на Т-лимфоцитите кај болните со грануломатозна форма, споредувано со наодите кај контролната група пред терапијата е сигнификантно намалено, а се движи во долната граници на нормалата. Соодносот ЦД4/ЦД8 се смалува и има приближување на меѓусебните вредности. После терапијата вредностите на суппопулациите и соодносот ЦД4/ ЦД8 се приближуваат кон вредностите на контролната група.
9. Компаративно меѓу двете групи болни, вредностите на ЦД маркерите кај грануломатозната форма се значајно пониски од оние кај дифузната пред терапијата, како и соодносот ЦД4/ЦД8, а по терапијата тие се изедначуваат.
10. Бластната реактивност кај болните со дифузна форма пред терапијата, споредувано со контролната група, се движи во нормалата. По хируршката интервенција има сигнификантно зголемување на бластната реактивност.
11. Бластната реактивност кај болните со грануломатозна форма пред терапија, споредувано со контролната група, се движи во нормални граници, а по терапијата има лесно зголемување на бластната реактивност само со РНА.
12. Компаративно меѓу двете групи болни, бластната реактивност пред терапијата е приближна, а по терапијата има зголемување кај двете форми, но поизразито кај дифузната форма.
13. Нешто пониските вредности на ЦД маркерите и на бластната реактивност кај грануломатозната форма пред терапијата, говорат за ограничено поистрошен имун одговор, кој после терапијата брзо се враќа во нормалата.
14. Вредностите на параметрите на клеточниот имун одговор кај дифузната форма поблиски се кон просечните норма-

ли, додека ИгГ е нешто со повисоки вредности. Овие наоди секако се должат на поприсутната антигенска стимулација кај оваа форма на болеста.

15. Иако овие наоди за состојбата на хуморалниот и клеточниот имун одговор кај хроничните пародонтити, не покажуваат изразите промени во квантитативното присуство и квалитативното реагирање, сепак тие јасно укажуваат на ефикасноста на тетраписката интервенција и на капацитетот на имунолошката одбрана на организмот.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Адо АД.** Во: Патолошка физиологија. Медицина и физкултура, София, 1973.
2. **Babal P, Soler P, Brozman M, Jakubovsky J, Beyly M, Basset F.** In situ characterization of cells in periapical granulomas by monoclonal antibodies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 64: 548-52.
3. **Barkhordar RA, Desouza YG.** Human T-lymphocyte subpopulations in periapical lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 65: 763-6.
4. **Cymerman JJ, Cymerman DH, Walters J, Nevins AJ.** Human T lymphocyte subpopulation in chronic periapical lesion. J Endodont 1984; 10: 9-11.
5. **Черкашин СИ, Рубас НС.** Состояние иммунологической реактивности у лиц с хроническим гранулирующим и гранулематозным периодонтитом. Стоматология 1986; 65(2) 19-21.
6. **Горанов И** Патология на съединителната тъкан. Во: Ревматология. Медицина и физкултура, София, 1962.
7. **Гофунг ЕМ** Учебник терапевтической стоматологии. Медгиз, Москва, 1964.
8. **Грошков МИ** Периодонтит. Медицина и физкултура, София, 1964.
9. **Hren NI, Gubina M, Ihan A.** Cytotic T lymphocytes versus streptococcal colonization in periapical granulomas. J Endod 1999; 25(4): 239-42.
10. **Johannssen AC, Nilsen R, Skaug N.** Enzyme histochemical characterization of mononuclear cells in human dental periapical chronic inflammatory lesions. Scand J Dent Res 1984; 92(4):325-33.
11. **Kawashima N, Okiji T, Kosaka T, Suda H.** Kinetics of macrophages and lymphoid cells during the development of experimentally induced periapical lesions in rat molars: a quantitative immunohistochemical study. J Endod 1996; 22(6): 311-6.

12. **Кемилева З, Кирин И.** Во: Патолошка физиологија. Медицина и физкултура, Софија, 1973.
13. **Kettering JD, Torabinejad M.** Presence of natural killer cells in human chronic periapical lesions. *Int Endodont J* 1993; 26: 344-7.
14. **Кондукова А, Величкова П, Дачев Б** Периодонтити. Медицина и физкултура, Софија, 1986.
15. **Kopp W, Schwarting R.** Differentiation of T lymphocyte subpopulations macrophages, and HLA-DR-restricted cells of apical granulation tissue. *J Endod* 1989; Feb, 15(2): 72-75.
16. **Кудрин ИС** Анатомия органов полости рта. Медгиз, Москва, 1968.
17. **Lim GC, Torabinejad M, Kettering J, Linkhardt TA, Finkelman RD.** Interleukin 1-beta in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions. *J Endod.* 1994; 20(5): 225-7.
18. **Lin LM, Wang SL, Wu-Wang C, Chang KM, Leung C.** Detection of epidermal growth factor reception in inflammatory periapical lesions. *Int Endod* 1996; 29(3): 179-84.
19. **Lukić A.** Immunocompetent cells in periapical granuloma III- quantitative relations of B- lymphocyte subpopulation. *Stomatol GI Srb* 1989; 36(3):165-74.
20. **Lukić A, Arsenijević N, Vujančić G, Ramić Z.** Quantitative analysis of the immunocompetent cells in periapical granuloma: correlation with the histological characteristics of the lesions. *J Endod* 1990; 16(3): 119-122.
21. **Лукомский ИГ** Терапевтическая стоматология. Медгиз, Москва, 1955.
22. **Максимовский ЮМ, Робустова ТГ, Митронин АВ** Состояние иммунитета при хроническом вершечном периодонтите и влияние иммуномодулятора на его течение. *Стоматология* 1988; 67(5): 21-3.
23. **Malagnino VA, Gambarini GL, Tirafilli C.** Immunological phenomena in pulpal-periapical lesions. *Minerva Stomatol* 1992; 41(11): 48-9.

24. **Mathiesen A.** Preservation and demonstration of mast cells in human apical granulomas and radicular cysts. Scand J Dent Res 1973;81(3):218-29.
25. **Martinelli C, Rulli M.** The innervation of chronic inflammatory human periapical lesions. Arch Oral Biol 1967;12(5): 593-600.
26. **Marton J, Nemes Z, Harmati S.** Quantitative significance of IgE-producing plasma cells and tissue distribution of mast cells in apical parodontitis. Oral Microbiol Immunol 1990; 5(1): 46-8.
27. **Marton IJ, Kiss C.** Characterization of inflammatory cell infiltrate and dental periapical lesions. Int Endod J 1993; 26(2): 131-6.
28. **Марченко АИ** Болести периодонта. Во: Руководство по терапевтической стоматологии. Медицина, Москва, 1967.
29. **Matthews JB, Mason GI.** Immunoglobulin producing cells in human periapical granulomas. Br J Oral Surg 1983; 21(3) 192-7.
30. **Matsuo T, Ebisu S.** Shimabukuro Y. Ohtake T. Okada H. Quantitative analysis of immunocompetent cells in human periapical lesions: correlation with clinical findings of the involved teeth. J Endod 1992; 18(10):497-500.
31. **Matsuo T, Ebisu S, Nakanishi T, Jonemura K, Horada Y, Okada M.** Interleucin – 1 alpha and interleucin – 1 beta periapical exudates of infected root canals: correlations with the clinical findings of the involved teeth. J Endod 1994; 20(9): 432-5.
32. **Matzuo T, Nakanishi T, Ebisu S.** Immunoglobulins in periapical exudates of infected root canals: correlation with the clinical findings of the involved teeth. Endodont Dent Traumatol 1995; 11(2): 95-9.
33. **Metzeger Z.** Macrophages in periapical lesions. Endod Dent Traumatol 2000; 16: 1-8.
34. **Miller GA, Hickey MF, D'Alesandro MM, Nicoli BK.** Studies of proliferative responses by long-term-cryopreserved peripheral blood mononuclear cells to bacterial components associated with parodontitis. Clin Diagn Lab Immunol 1996; 3(6): 710-6.
35. **Miller GA, De Mayo T, Hutter JW.** Production of interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue. J Endod 1996; Jul, 22(7): 346-51.

36. **Nair PN.** Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontol 2000*. 1997; 13: 121-48.
37. **Najžar-Fleger D, Stipetić S.** Histološke promjene pri kroničnim upalama u periapkesu II. Formiranje cističnih tvorbi. *Acta Stomatol Croat* 1972; 3(7):185-92.
38. **Nilsen R, Johannessen AC, Skaug N, Matre R.** In situ characterization of mononuclear cells in human dental periapical inflammatory lesions using monoclonal antibodies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58(2) 160-5.
39. **Nolte W.** Oral Microbiology. Saint Louis, Mosby Co, 1973.
40. **Oguntebi BR, Barker BF, Anderson DM.** The effect of indomethacin on experimental dental periapical lesion in rats. *J Endod* 1989; 15:117-121.
41. **Nordh F.** The serum protein response in persons with radiolucent periradicular areas in the jaws. *Odontol Revy* 1963; 14: 19-22.
42. **Piattelli A, Artese L, Rosini S, Quaranta M, Musiani P.** Immune cells in periapical granuloma: morphological and immunohistochemical characterization. *J Endod* 1991; 17(1): 26-9.
43. **Piatowska D.** Histopathological and immunohistochemical investigations of chronic periapical inflammations of permanent teeth. *Czas Stomatol* 1989; 42(6): 373-80.
44. **Poulter LW, Seymour GJ, Panayi G, Jannosy G.** Immunohistochemical analysis of delayed-type hypersensitivity in man: A kinetic study. *Cell Immunol* 1982; 74: 358-69.
45. **Seymour GJ, Cole KZ, Powell RN.** Analysis of lymphocyte population extracted from chronically inflamed human periodontal tissue. *J Periodont Res* 1985; 20: 41-5.
46. **Smith G, Matthews JB, Smith AJ, Browne RM.** Immunoglobuline-producing cells in human odontogenic cyst. *J Oral Pathol* 1987; 16: 45-8.
47. **Schumacher GH, Schmidt H.** Anatomie und Biochemie der Zähne. Berlin, 1972.

48. **Schmidt H, Volkel R.** Comparative studies on experimental granulomas and periapical dental granulomas. Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl 1987; 75(6):566-71.
49. **Seltzer S.** Endodontology. Biologic considerations in endodontic procedures. Mc Graw Hill Book Co, New York, 1971.
50. **Simovska T, Murovska M, Stefanovski J, Carčev P, Čolakov H.** Imunobiološki oscilacii pri odontogenata infekcija. 7. Kongres stomatologa Jugoslavije (Zbornik sažetaka). Zadar: Udruženje stomatologa Jugoslavije, 1980: 209.
51. **Skaug N, Johannessen AC, Nilsen R, Matre R.** In situ characterization of cell infiltrates in human dental periapical granulomas. 3. Demonstration of T lymphocytes. J Oral Pathol 1984; 13(2):120-7.
52. **Stashenco P, Teles R, Dsouza R.** Periapical inflammatory responses and their modulation. Crit Rev Oral Biol Med 1998;9(4):498-521.
53. **Stashenco P, Yu SM, Wang CY.** Kinetics of immune cell and bone resorptive responses of endodontic infections. J Endod 1992; 18(9):422-6.
54. **Stashenco P, Wang CY, Tani-Ishii N, Yu SM.** Pathogenesis of induced rat periapical lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78(4):494-502.
55. **Stashenco P, Teles R, Souza R.** Periapical inflammatory responses and their modulation. Crit Rev Oral Biol Med 1998; 9(4):498-521.
56. **Stern MH, Draizen S, Mackler BF, Selbts AG, Levy BM.** Quantitative analysis of cellular composition of human periapical granuloma. J Endod 1981; 7:117-122.
57. **Странски Д** Зябна гангрена и фокална инфекција. Медицина и физикултура, Софија, 1957.
58. **Свраков Д, Дачев Б** Проблеми на стоматологијата. Софија, Медицина и физикултура, 1973.
59. **Suzuki N, Okiji T, Suda H.** Enhanced expression of activation-associated molecules on macrophages of heterogenous

- populations in expanding periapical lesions in rat molars. Arch Oral Biol 1999; 44(1):67-79.
60. **Takahashi K, MacDonald DG, Kinane DF.** Analysis of immunoglobulin-synthesizing cells in human dental periapical lesions by in situ hybridization and immunohistochemistry. J Oral Pathol Med 1996; 25(6): 331-5.
61. **Tani N, Osada T, Watanabe Y, Umemoto T.** Comparative immunohistochemical identification and relative distribution of immunocompetent cells in sections of frozen or formalin – fixed tissue from human periapical inflammatory lesions. Endod Dent Traumatol 1992; 8(4): 163-9.
62. **Takeichi O, Saito J, Tsurumachi T, Saito T, Moro J.** Human polymorphonuclear leukocytes derived from chronically inflamed tissue express inflammatory cytokines in vivo. Cell Immunol 1994; 156(2): 296-309.
63. **Takahashi K, Mac Donald DG, Kiname DF.** Analysis of immunoglobulin-synthesizing cells in human dental periapical lesions by in situ hybridization and immunohistochemistry. J Oral Pathol Med 1996; 25(6): 331-5.
64. **Toller PA, Holborow EJ.** Immunoglobulins and immunoglobulin-containing cells in cysts of the jaws. Lancet 1969; 2: 178-81.
65. **Toller P.** Recent immunological research into periapical lesions and cysts of the jaws. J. Anglocont Dent Soc 1970;(22):9-11.
66. **Torabinajad M, Clagett Y, Engel D.** A cat model for evaluation of mechanisms of bone Resorption: Induction of bone loss by Simulated immune Complexes and Inhibition by indomethacin. Calcif. Tissue Int 1979; 29:207-214.
67. **Torabinajad M, Kiger RD.** Experimentally induced alteration in periapical tissues of the cat. J Dent Res 1980;59:87-96.
68. **Torabinejad M, Cotti E, Jung T.** Concentrations of leukotriene B4 in symptomatic and asymptomatic periapical lesions. J Endod 1992; 18(5): 205-8.
69. **Trowbridge HO.** Immunological aspects of chronic inflammation and repair. J Endod 1990; 16(2): 54-61.

70. **Wang CY, Stashenko P.** Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *J Endod* 1993; 19(3): 107-11.
71. **Wallstrom JB, Torabinejad M, Kettering J, Mc Millan P.** Role of T cells in the pathogenesis of periapical lesions. A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76(2): 213-8.
72. **Waterman PA Jr, Torabinejad M, McMillan PJ, Kettering JD.** Development of periradicular lesions in immunosuppressed rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(6): 720-5.