



02919

Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Клиника за болести на устата и пародонтот

Анета Атанасовска-Стојановска

ВЛИЈАНИЕТО НА НИВОТО И  
ФУНКЦИОНАЛНАТА СПОСОБНОСТ НА  
ИМУНОКОМПЕТЕНТНИТЕ КЛЕТКИ Т, Б И НК (natural killer)  
ВРЗ ПОЈАВАТА И ТЕКОТ НА ПАРОДОНТАЛНАТА БОЛЕСТ  
КАЈ МЛАДАТА ПОПУЛАЦИЈА

магистерски труд



Скопје, 2002

Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ  
Клиника за болести на устата и пародонтот

Анета Атанасовска-Стојановска

ВЛИЈАНИЕТО НА НИВОТО И  
ФУНКЦИОНАЛНАТА СПОСОБНОСТ НА  
ИМУНОКОМПЕТЕНТИТЕ КЛЕТКИ Т, Б И НК (natural killer)  
ВРЗ ПОЈАВАТА И ТЕКОТ НА ПАРОДОНТАЛНАТА БОЛЕСТ  
КАЈ МЛАДАТА ПОПУЛАЦИЈА

магистерски труд

ментор:  
Проф. д-р Вангел Димитровски, dr.sci.



Скопје, 2002

ментор:

Проф. д-р Вангел Димитровски, dr. sci.

Комисија на  
одбраната:

Проф. д-р Марија Накова, dr. sci.  
Стоматолошки факултет - Скопје

Проф. д-р Вангел Димитровски, dr. sci.  
Стоматолошки факултет - Скопје

Проф. д-р Перко Колевски, dr. sci.  
Медицински факултет - Скопје

дата на  
одбраната:

дата на  
промоцијаата:

## **благодарност**

*Голема благодарност мојот менџор,  
проф. д-р Ванѓел Димитровски  
за целосната поддршка, насочувањето и за  
несебичната и сеќирана помош која беше неопходна  
за изработката на овој магистерски труд.*



*Благодарност на проф. д-р Перко Колевски  
за подготвеноста, со своето искуство и склоцени совети,  
да излезе во пресрет во разрешувањето на многуте научно-  
истражувачки дилеми од оваа комплексна област.*



*За интересот и разбирањето  
во текот на спроведувањето и изработката на  
овој труд, благодарност на проф. д-р Марија Накова,  
председател на Рецензентска комисија.*



*Посебна благодарност на мојата почитувана и  
драга колешка Мира за несебично подарено време  
и искуство во сите фази на изработката на овој труд  
и за влевањето енергија да се испирае на овој начин.*

## АПСТРАКТ

Базирајки се на бројните толкувања за непознатите етиопатогенетски механизми на пародонталната болест, како заболување кое е поприсутно и од забниот кариес, ја оформивме целта на овој труд, преку клинички и лабораториски анализи од индикативен карактер да се здобиеме со сопствени сознанија за промените во имунолошкиот статус кај пациенти со рана појава на пародонтопатија. За реализација на поставената цел испитуваната група ја поделивме на три подгрупи хомогени према возраста и тоа од 10 до 13 години пубертетска пародонтопатија, од 14 до 18 години јувенилна пародонтопатија и од 19 до 24 години пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија. Кај сите овие пациенти беше направен пародонтолошки преглед и рентген снимка, врз база на кои беше верифицирана пародонтопатија. Имуналолошкиот статус беше проследен квалитативно, преку активација на лимфоцитите ин витро со одредени митогени супстанци со цел да се одреди функционалната способност на овие имунокомпетентни клетки и квантитативно, преку проследување на Т (ЦД3) лимфоцитите и нивните субпопулации ЦД4, ЦД8, ЦД16 во периферната крв, како и носителите на хуморалниот имунитет Б клетките ЦД19 и ЦД20. Одредувањето на овие параметри пред и пост тераписки ни овозможи да ги споредиме евентуалните сличности и разлики во имунолошкиот одговор, како и да се одговори на прашањето дали спроведената терапија влијае врз пародонтолошкиот и имунолошкиот наод кај овие пациенти. Добиените резултати ги споредивме и со контролната група која ја сочинува пациенти без пародонтално заболување на возраст од 10 до 24 години. Од добиените резултати можеме да заклучиме дека кај групата испитаници присуството на дентален плак и гингивална инфламација не корелира со длабочината на пародонталните цепови. После спроведената терапија која се состои од конзервативен пародонтолошки третман дополнет со антибиотик Клиндамицин кај сите три испитувани групи индексните вредности на дентален плак и гингивална инфламација се намалени единствено поради елиминираниот локален иритирачки фактор, додека пак вредностите за длабочина на пародонталните

цепови не отстапуваат многу од оние измерени пред терапија што го потврдува фактот дека конзервативната терапија не е доволна за нивна елиминација. Вредностите за Т (ЦД3), ЦД4, ЦД8 и Б ЦД19 и ЦД20 се намалени кај сите три испитувани подгрупи пред и после терапија во однос на контролната група што оди во прилог на пореметена физиолошка имуна рамнотежа каде потенцираната супресија ја продлабочува примарната лезија и резултира во длабоки коскени деструкции. Со овој наод го потенцираме фактот за превалентност на авериран имун одговор, а не на локалните иритирачки фактори, како примарен фактор во этиопатогенезата на пародонталната болест. ЦД16 или natural killer кај сите испитувани клинички форми пред и после терапија не се променети во однос на контролната група токму поради хроничниот карактер на заболувањето и нивната функција за целисходен одговор единствено при примарна сензибилизација со одреден антиген. Испитуваната функционална способност на имунокомпетентните клетки во преттерапискиот период покажа несигнификантно зголемени вредности за јувенилната и рапидно прогресивна форма во однос на контролната група, а вредностите за пубертетска пародонтопатија укажаа на несигнификантно намалување. Овие вредности ги толкуваме со намалена реактивност која е условена од нарушувања на функционална способност на имунокомпетентните клетки, бидејќи во услови на двојна стимулација со специфични периопатогени и неспецифични митогени супстанци очекувана е зголемена бластогенеза. После спроведената терапија овие вредности сигнификантно се намалуваат во однос на контролната група што го објаснуваме со елиминиран специфичен фактор ин виво. Во овој случај бластната трансформација е стимулирана само од неспецифичните митогени ин витро, додека ~~пак~~ сигнификантно намалените вредности ја покажуваат слабата активност на лимфоцитите од каде произлегува неадекватна и нецелисходна заштита на пародонтално ткивниот комплекс која доведува до рана и рапидна деструкција на истиот.

**Клучни зборови:** пародонтодатија, ~~јувенилна~~; пародонтално заболување; пародонтален индекс; имунологија; имунитет, клеточен; Т-лимфоцити; Б-лимфоцити; лимфоцитни супсетови; лимфоцитна трансформација

## ABSTRACT

Based on the numerous interpretations for the unknown etiopathogenetic mechanisms of the periodontal disease, a disease which is more frequent than caries, with an aim to contribute in discovering the main cause which attack the periodontum in young population and causes destructive changes of it, with a high risk for early and rapid lost of teeth, we formed this study through indicative clinical and laboratory analyses in order to obtain our own conclusions about the immunological status of these patients. With that aim we divided the control group in three subgroups with homogeneous age ranging from:

- 10 to 13 pubertal periodontology
- 14 to 18 juvenile periodontology
- 19 to 24 subjects with rapidly progressive periodontology.

A periodontal check up and x-ray ,which verified periodontology, were made to all the subjects. Then immune analyses were made through the activation of the lymphocytes in vitro with certain mitogenic substances in order to set functional ability of these immunocompetent cells and the quantity through the T CD3 lymphocytes and their subpopulation CD4, CD8, CD16 in the peripheral blood and the bearers of the humoral immunity B cells CD19 and CD20.

Since these parameters were determined before and after therapy they enabled us to compare the similarities and the differences in the immune response before and after therapy, and to answer the question whether the conveyed therapy affects the periodontal and immune results of these subjects.

The achieved results were compared with the control group of subjects without periodontal disease, age between 10 and 24. From the received results we could conclude that the dental plaque and gingival inflammation in these subjects are not in a correlation with the depth of the periodontal pockets. After the therapy which is conservative periodontal treatment supplemented with antibiotic Klindamicinth index values of the dental plaque and gingival inflammation are decreased due to the elimination of the local factor, and the values about the depth of the periodontal pockets are not much different than the ones obtained before therapy which confirms the fact that a conservative treatment is enough for their elimination.

The values for T CD3, CD4, CD8, B CD19, and CD20 are decreased within the three examined subgroups before and after therapy including the control group which

contributes to the destructed physiological and immune balance where the suppression enlarges the primary lesion and results in deep bone destruction.

With these results we point out the fact of the prevalence of the aberrant immune response and not of the local irritating factors, which are not influenced by the conservative periodontal treatment. The CD 16 or the natural killer within all the examined groups before and after therapy are not increased in correlation with the controlled group because of the chronical character of the disease and their function for incomplete response in primary sensibility with a certain anti gene.

The examined functional ability of the immune competent cells in the period before therapy showed insignificantly increased values for the juvenile and rapidly progressive form in comparison to the controlled group, and the values of the puberty periodontit showed the insignificantly decreased values. We explained these values with decrease reactivity, which is a result of the distracted functional ability of the immune competent cells. After the therapy these values are significantly decreased in relation to the controlled group which is explained with the specific eliminatory factor in vivo after which the blast transformation is stimulated only with unspecific mitogens in vitro and the significantly decreased values present the weak activity of the lymphocytes which results in inadequate and incomplete protection of the periodontal tissue which makes early and rapid destruction of it.

**Key words:** periodontitis, juvenile; periodontal diseases; periodontal index; immunology; immunity, cellular; T-lymphocytes; B-Lymphocyte; lymphocyte subsets; lymphocyte transformation

## **СОДРЖИНА**

<b>1. ВОВЕД</b>	3
<b>2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД</b>	12
<b>3. ИМУНИТЕТ</b>	33
<b>4. ЦЕЛ НА ТРУДОТ</b>	45
<b>5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД</b>	47
<b>6. РЕЗУЛТАТИ</b>	58
<b>7. ДИСКУСИЈА</b>	107
<b>8. ЗАКЛУЧОЦИ</b>	132
<b>9. ЛИТЕРАТУРА</b>	137

**ВОВЕД**

## ВОВЕД

---

Пародонтопатијата е заболување во чија основа лежи хронична деструктивна и прогресивна инфламаторна реакција која ги зафаќа потпорните ткива околу забите. Бактериите и нивните продукти од денталниот плак се сметаат како најважни фактори во иницијацијата и прогресијата на ова заболување Loe(64), Socransky(102), Slots(99) и др. Клиничката експресија на болеста е модулирана од имуниот одговор на домаќинот и поновите испитувања укажуваат дека системските и локалните имунолошки механизми наспроти бактериските антигени би можеле да играат главна улога во патогенезата на пародонтопатијата Listgarten(62), Page & Schroeder (81), Taubman(116) .

По својата фреквентност заболувањето му припага на групата заболувања со висок процент на застапеност во популацијата, без разлика на етничка или географска припадност. Постојат неколку форми на хронична пародонтопатија па тие конвенционално се класифицираат во две категории именувани како:

- рана појава на пародонтопатија ЕОП (early onset periodontitis) и
- адултна пародонтопатија.

Подеднакво е прифатено од многу автори дека некои индивидуи имаат многу поголем ризик да развијат пародонтопатија Chen(13), Cogen(17), Genko(35), Jenkins(41).

Доколку патогенезата на пародонтопатијата беше јасна, ке можевме да ги детектираме подложните индивидуи уште пред појавата или во раниот стадиум на болеста и да спроведеме адекватна превенција и третман. Ризичните фактори поврзани со пародонталната болест се уште се нејасни и нашите дијагностички методи да се

идентификуваат високо ризичните индивидуи се сиромашни, токму поради мултифакторијалната природа на ова заболување Takahashi(112). Абнормалностите во било кој дел од инфламаторниот или имун систем би можеле да ја алтерираат приемчивоста на организмот и прогресот на пародонталната болест иако нивното точно дејство се тешко да се открие. Многу клинички и лабораториски скрининг тестови за субјекти со висок ризик од пародонтални болести содржеле радиографски, хематолошки, имунолошки и генетски испитувања Johnson(44), Williams(127), Genko(35) . Испитувани биле и системските имуни фактори како хемотаксата на полиморфонуклеарите Van Dyke(123), Kurihara(55), депресија на односот T4/T8 Kinane(49) и нивната дисфункција Stashenko(105), McFarlane&Meinle(69), Kimura(48), Takahashi(113) .

Сепак овие бројни испитувања и добиени наоди во ниеден момент не резултираа во некој посериозен правец со кој би се разјасниле сложените патогенетски механизми.

Многу автори укажуваат дека пародонталната болест дијагностицирана во помладите години многу бргу преминува во финална етапа, дури и тогаш кога е подложена на адекватен тераписки третман. Наједноставно кажано, авторите го евидентираат брзиот и фудројантен ток на болеста, незнајќи ги главните причинители кои доведуваат до тоа, а кои би можеле да се поделат генерално како инфекција со високо вирулентни бактерии од една страна и (или) високо сукцептибилна индивидуа Tonetti(121). Карактеристично за овој ран тип на пародонтопатија е постоењето на изразена ткивна деструкција која не е во корелација со количеството на дентален плак па оттука потекнува и обидот на поедини автори со мнозштвото теории на секаков можно начин да ги разјаснат етиопатогенетските механизми на ова заболување.

Во тој контекст, во литературата се описаны, а во секојдневната клиничка пракса потврдени, ентитети каде потенцираната, брза и рапидна деструкција на пародонтално-ткивниот комплекс резултира во ран губиток на забите, кој со оглед на тоа дека се работи за млада популација, онаму каде најнормалниот наод би бил здрав пародонт или лесна првична атакираност на истиот, резултира не само во функционални дефекти, социјални и материјални проблеми, туку предизвикува сериозни психички девијации кај болните.

За прв пат во литературата болеста ја описал Gottlieb(37) во 1928 година и ја нарекол дифузна атрофија на алвеоларната коска. Во своите истражувања направени кај пациенти до 20 годишна возраст не нашол патолошки промени во гингивалните ткива, но периодонциумот бил проширен во врвот на апексот како резултат на ресорпција на алвеоларната коска.

Десет години подоцна болеста била описана од Wannenmacher(125) како локализирано заболување на потпорните ткива кај тинејџери под името *parodontitis marginalis progressiva*. Во својата статија констатирал дека ресорпцијата на коската се јавува најчесто кај инцизивите и првиот молар. Тој прв ја ставил поентата на доминација на инфламаторната компонента наспроти дотогашните ставови за неинфламаторна дегенеративна болест.

Наспроти него Thoma&Goldman(120) го користеле терминот *parodontosis*. Тие во главни етиолошки причинители ги потенцираат системските заболувања кои го атакираат сврзнатото ткиво.

Јувенилната пародонтопатија била описана и од Orban(79), а неговите сознанија се придржуваат на сознанијата на Cohen(18) дека заболувањето кај младата популација е иницирано од одредени системски заболувања, кои понекогаш имаат можност да ја потенцираат

болеста, индуцирајќи не само инфламаторни туку и дегенеративни патолошки процеси, кои примарно го атакираат пародонталноткивниот комплекс.

Baer (3) 1971 година ја дискутира дефиницијата на “пародонтоза” дадена од Nomenclature Comitee of the American Academy of Periodontology и дава своја дефиниција дека тоа е заболување на пародонтот кај здравиadolесценти кое се карактеризира со рапиден губиток на алвеоларна коска повеќе од еден заб од перманентната дентиција. Према него постојат две форми и тоа во едната се зафатени инцизивите и првите молари, а во другата погенерализирана форма се зафатени повеќе заби. Оттука овие две форми ги нарекол јувенилна пародонтопатија и постјувенилна пародонтопатија. Оваа клиничка форма тој ја разликува од адултната пародонтопатија како клинички ентитет не само по раната појава туку и по фактот што има слаба поврзаност помеѓу плакот и калкулусите од една страна и степенот на ткивната деструкција од друга страна. Иницијалните лезии на пародонтот се евидентираат околу првиот молар и инцизивите каде има вертикална загуба на алвеоларната коска. Локализираната лезија кај јувенилната пародонтопатија често прогредира рапидно и може да ги зафати и другите делови на дентицијата предизвикувајќи генерализирана загуба на коската, а со тек на време и на забите.

Неунифицираноста по однос на името на јувенилната пародонтопатија, како и многубројните синоними користени од многу автори при описувањето на болеста, индуцирале поделби и класификацији, кои во многу нешта се слични, но според одредени карактеристики и различни. Оттука Page(82) чиј предмет на проучување е токму брзата и рапидна прогресија на пародонталната болест кај младата популација, вели дека хроничната пародонтопатија

може да се класифицира во две категории: јувенилна и адултна форма. Според него раната форма на пародонталната болест вклучува три потформи, а тоа се:

- предпубертетска пародонтопатија (локализирана и генерализирана)
- јувенилна пародонтопатија (локализирана и генерализирана)
- рапидно прогресивна пародонтопатија

Модифицирајки ги сите досега описаните поделби, Белградската школа јувенилната пародонтопатија ја класифицира во следните клинички потформи:

- претпубертетска
- јувенилна (локализирана и генерализирана)
- рапидна јувенилна (локализирана и генерализирана)

Неунифицираниот став по однос на клиничките форми и потформи на болеста како и многубројните поделби во овој домен, максимално исцрпени од литературата Cleerehugh(15,16), Kinane(50), Caton(9), Modeer(72), се надополнуваат со најновите сознанија за етиопатогенетските механизми на заболувањето, но сепак остануваат недоразјаснети збиднувања од локален и општ карактер и недоволни сознанијата за основните двигателни и причинители на брзата и рапидна деструкција на пародонтот.

Тргнувајќи историски, од почетните сознанија на овој план па понатаму авторите Newman(75) , Darby(21) , Socransky(104) , велат дека иницијацијата и прогресијата на јувенилната пародонтопатија им прилага токму на бактериите и бактериските продукти од денталниот плак.

Како главни виновници за ледираните пародонтално-ткивни структури се споменуваат бактериите од родот на *Actinobacillus*

actinomycetem comitans Haubek(38), Nonnenmacher(76), Kachlany(45), Ebersole(27). Потврда за овие сознанија се изолатите од овие бактерии од содржината на пародонталните цепови. Кај најзагрозените пациенти т. е. оние кои и припагаат на групата со манифестна и фудројантна форма на рапидна пародонтопатија во serumот се пронајдени високи вредности на антитела специфични за антигените детерминирани од овие бактерии.

Slots(100) во прилог на прокламираната бактериска теорија, ги посочува грам негативните родови со предоминантност на Bakteroidite. Прелиминарните серолошки студии го потенцираат наодот на антитела против овие бактериски врсти.

Socransky(103) во својата студија посветена на дистрибуцијата на субгингивалните водови на микроорганизми утврдил дека составот на бактерискиот плак е поврзан со различни типови на пародонтални заболувања. Генерално грам негативните анаеробни како *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobakterium nukleatum*, а во поново време *Bacteroides intermedius*, *Eikenella corrodens*, *Capnocythophaga sputigena* Delaney(23) и се некои од најчестите бактерии поврзани со пародонталната болест кај младата популација.

За Page(80) и неговите соработници дискутиабилен момент се брзите ресорптивни промени на коската каде локалните иритирачки фактори се сведени на минимум, вклучувајќи го и денталниот плак. За нив одговорот лежи во аберирањиот имун одговор. Клиничката експресија на болеста е модулирана токму од нарушените имун одговор и тоа на општо и локално ниво. Во тој контекст главната теорија на Dolby(25) е дека системскиот и локалниот одговор на бактериските антигени може да играат главна улога во патогенезата на ова заболување. Секаде каде пародонталната болест има брз и фудројантен

ток и онаму каде младата популација се соочува со клинички манифестен стадиум кој брзо напредува кон терминална фаза, пронајдени се полиморфонуклеарни леукоцити кои имаат оштетена хемотакса Shibata(93), Sigusch(95), Gainet(32), Elegaard(28), Lavine(57), Ciancola(14).

Некои автори како Lechner(59), Gemmel(33), Patters(83), проучувале некои аспекти на клеточниот и хуморалниот имун одговор спрема бактериите во плакот кај пациенти со јувенилна пародонтопатија и покажале намален лимфобластен одговор спрема селектирани грам негативни микроорганизми во присуство на инхибиција на макрофагната миграција.

Suzuki(109) докажал дека рапидната прогресивна пародонтопатија и јувенилната пародонтална болест се два различити ентитети и се резултат на одредени дефекти во неутрофилната или моноцитната хемотакса.

Во неговата студија тој го евалуира бластогениот одговор на лимфоцитите стимулирани со препарати од чисти пародонтални патогени со цел да се откријат разликите во имуниот одговор кај некои локализирани и генерализирани форми на јувенилна пародонтопатија.

Непознатите етиопатогенетски механизми на јувенилната пародонтопатија, како и многу потенцираната мултиетиопатогенетска кауза ги насочи пародонтолозите во правец на детекција на некои наследни компоненти кај индивидуите со ова заболување Hodge(39). Причината за ваквиот период лежи во не така ретката можност заболувањето да се евидентира во кругот на едно семејство. Во литературата се споменуваат примери каде јувенилната пародонтална болест првично се појавила кај некој од родителите која брзо завршила со губиток на забите. Во следната генерација т. е. во потомството

барем едно од децата го прати скоро идентичната судбина на родителот. Оттука започнува лансирањето на една нова теорија наречена фамилијарна предиспозиција.

Во поткрепа на оваа теорија сериозен придонес дал Butler(7), кој описал случај на момче кај кое првите клинички знаци се појавиле на 10 годишна возраст, веќе во 15 година ги имал сите класични знаци на јувенилната пародонтопатија, исто како и неговата сестра на таа возраст. При анализа на семејните анамнестички податоци пронајдена е позитивна спрека помеѓу повеќе членови на потесното семејство. Типизираните антигени од ХЛА- системот не потенцираат апсолутна совпадност со овие индивидуи.

Melnick(70) описал семејство каде од шест, пет членови во рана возраст останале без заби. Раната предпубертетска форма најголеми последици оставила кај женската популација каде од петте болни три биле девојчиња. Анализата на овие обсервации оди во прилог на фактот дека заболувањето е почесто кај женските отколку кај машките, и тоа во сооднос 2: 1. Причините лежат во основните носители на наследните фактори, а тоа се гените.

Поради сите овие различни претпоставки, кои се помалку или повеќе потврдени, а се цел на многубројните научни студии, оправдана е желбата на голем број научници да дадат свој придонес во разјаснувањето на сложените имунопатолошки механизми на рано појавената пародонтопатија.

**ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД**

## ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД

---

Првобитните сфаќања дека имунолошките реакции во организмот се исклучиво заштитни и корисни за индивидуата, одамна се напуштени. Денес литературата изобилува со бројни податоци за штетни имунолошки механизми кои во одредени состојби може да испровоираат бројни патолошки збиднувања на сите органи и ткива во организмот.

До нас во моментот се достапни информации кои укажуваат на фактот дека од активноста и функционалната способност на имунокомпетентните клетки во голема мера зависи и квалитетот на имунолошкиот одговор, така понекогаш и најпатогените агенси не доведуваат до никакви патолошки збиднувања кај индивидуата, или во одредени состојби имунолошкиот одговор е слаб и организмот подлегнува на болест.

Инспирирани од овие базични откритија, кај многу истражувачи и научни работници, посебен предизвик беа заболувањата од непозната етиологија меѓу кои и пародонталната болест, посебно нејзината инцидентност и прогресија кај младата популација. Податоците со кои располага литературата се бројни, но не унифицирани и во многу нешта контрадикторни.

Така Seymour(91) вели дека цеуларните механизми инволвирани во хроничната пародонтопатија, значајно придонесуваат за толкувањето на патогенетските збиднувања на ова болест. Неговата студија докажува дефекти во хемотаксата на PMN (полиморфонуклеарите) во 70% од случаите со јувенилна пародонтопатија, што се одразува со функционална слабост на белите крвни зрица, додека добиените

податоци од хемилуминсценцијата сугерираат дека РМН кај млади лица со напредната форма на пародонтопатија можат да бидат во метаболички активна состојба. Според добиените резултати од неговата студија, авторот го извлекува заклучокот дека имунорегулацијата на пародонталната болест сепак се должи на Т-клетките.

Mathur(68) вели дека во основа на имуниот систем се наога хуморалниот и целуларниот имун одговор, каде Т-лимфоцитите се клучни компоненти на целуларниот имунитет. ЦД4 клетките (хелперите) им помагаат на Б-лимфоцитите да се диференцираат и продуцираат специјални антитела, додека ЦД8 клетките (цитотоксичните) ги убиваат инфицираните клетки. Понатаму во студијата авторот вели дека пародонталната болест е последица на пореметениот сооднос на ЦД4 и ЦД8 клетките, што резултира во намален пролиферативен одговор на Ly-клетки во периферната крв. Неговите анализи докажуваат покачена фреквенција на ЦД45 мемори клетките, не само во периферната циркулација, туку и во заболеното ткиво и тоа различна процентуална застапеност на Т-клетките во зависност од клиничката форма на пародонталната болест. Тој во студијата ја истакнува можноста за постоење на бактерии изолирани од пародонталните лезии, кои селективно ги стимулираат некои од Т-клетките и иницираат имунолошки клеточен одговор. Со тоа ја потенцираат улогата на Т-лимфоцитите во патогенезата на ова многу често заболување.

Masey (66) во бројните лонгитудинални студии ги употребил новите технички решенија за фиксација на леукоцитите и тоа кај повеќе заболувања меѓу кои и пародонталната болест, т.е. пациенти со јувенилна форма на пародонтопатија. Тој забележал процентуално

намалување на вредностите на ЦД 18 клетките додека ЦД11Б не биле покачени, туку се движеле во граници на нормала.

Многу научни соработници истражувачи и бројни автори ги испитувале имуните механизми, но без конечен заклучок по однос на нивната улога во патогенезата на рано појавената пародонтопатија. Студијата на Takahashi(115) е обид да ја покаже можноста дека абнормалностите во системската лимфоцитна субпопулација или функција се инволвирали во етиопатогенетските механизми на пародонталната болест кај млади лица со посебен прогресивен и фудројантен ток. Но добиените резултати од компарираните Т-лимфоцитни субпопулации кај контролната група и двете испитувани групи од кои едната ја сочинуваат пациенти со адултна пародонтопатија, а втората пациенти со јувенилна пародонтопатија, сугерираат податок дека не постои сигнификантна разлика во маркерските лимфоцитни профили. Во согласност со добиените резултати од цитираната студија на лимфоцитната дисфункција и одредените функционални абнормалности не би можел да му се даде епитет на главен и одговорен фактор во патогенезата на оваа болест.

Со цел да се направи проценка за влијанието на целуларниот имунитет врз некои заболувања со непозната етиологија, меѓу научниците постои мислење да се употреби техника за активација на лимфоцитите *in vitro*, со што би се овозможила анализа на специфичните стадиуми на имунореакција. За реализација на својата замисла Kozlowski(54) употребува SpA(stafilokoka A protein). Тој претпоставува дека овој медиум има улога на Б-клеточен супер антиген и е иницијатор на хуморалниот имун одговор, но истовремено во комбинација со VH3 + IgM протеините доведува до активација на комплементот. Добиените резултати укажуваат на раскинување на

комплементот и продукција на ЦЗ-компонентата на комплементот. Интеракцијата на Fab спојките на места со Spa и ВНЗ + IgM може да доведе до активација на комплементот по класичен пат. Оваа интеракција има сигнификантна импликација за *in vivo* способност на Б-клеточниот одговор.

Суперантигените може да бидат екстремно помошни средства во објаснувањето на фундаменталните прашања во имунологијата, вклучувајќи механизми на клеточна активација, толеранција и автоимуност. Новите искуства на Lewinson(60) говорат дека има суперантигени кои директно ги активираат Б-клетките. Овие агенси стимулираат висока фреквенција на Б-клетки, таргет кл. Меѓу нив најпознат е стафилококниот протеин А. Во неговата студија експериментално е докажано дека овој медиум прави 2 споја: - еден со Fc фрагментот на имуноглобулин А, а второто место е во ниво на детерминантите од F-ab фрагментот на имуноглобулините независно од нивните изотипови на тешките синдри. Во студијата доминира фактот дека користејќи стафилококен протеин А како модел за Б-клеточниот суперантиген доага до интеракција на Б-клеточниот суперантиген со реактивниот имуноглобулински serum, се активира клеточната каскада на комплементот која има можно влијание врз стимулација на ткивната инфламација.

Yamazaki (130) направил имунохистолошка анализа на биоптични па-родонтопатични и гингивални лезии и тоа во различни нивоа: вратна, средна и орална / 3, но и на гингивални лезии.

Во пародонталните лезии во сите нивоа најзастапен е процентот на ЦД4-клетките т.е. околу 65,4% што се однесува до гингивалните лезии и овде доминираат ЦД4-клетките, но нивната процентуална застапеност е поголема 81,9%. Фреквенцијата на Б-клетките и

активираните Б-клетки кај гингивалните биопсии е процентуално позастапена одколку кај пародонталните лезии. Овие резултати го иницираат заклучокот дека Т и Б-клетките биле во активна состојба и кај пародонталните лезии, додека присутната процентуална разлика помеѓу пародонталните и гингивалните лезии ги објаснува со хетерогената продукција на ЦД-маркерските субсетови.

За разлика од студијата на Yamazaki наодите на Gemmell(34) се разликуваат. Поголем дел од Т-клеточните поткласи кај гингвитите биле ЦД4-клетките, додека кај пародонтопатичните болни доминирале ЦД8-лимфоцитите.

Celenlligil(10) направил истражување со цел да ја проучи дистрибуцијата и фенотипските можности на лимфоцитните популации на афектираното гингивално ткиво кај пациенти со јувенилна пародонтопатија. Во третираните ткивни примероци ЦД3-клетките најмногу биле лоцирани врз епителот, додека ЦД4 и ЦД8 клетките биле дистрибуирани како клеточен инфильтрат во однос 1 : 12 (ЦД4 : ЦД8). Во лимфоцитните инфильтрати исто така било забележано ХЛА - ДР - клетки. Најголем дел од мононуклеарните клетки лоцирани низ стромата биле Иг Г и плазма клетки. Добиените резултати од оваа студија го индицираат заклучокот на предоминација на плазма клетки кои продуцираат имуноглобулин Г, но со еднакво учество и на двете клеточни субпопулации. Овие наоди го наметнуваат заклучокот дека активацијата и пролиферацијата на Б-клетките игра важна улога во патогенезата на пародонталната болест.

Okada(78) докажал присуство на голем број Т-лимфоцитни клетки во сулкусната ареа кај клинички манифестните форми на пародонталната болест кај младата популација.

Обработувајќи ја оваа проблематика Johansson(42) ја набљудувал дистрибуцијата на мононуклеарни клетки кај луѓе со хроничен маргинален периодонтит и открил дека Т-лимфоцитите преовладуваат во повеќе потенцирани ареи на заболениот пародонт. Со овие сознанија комплетно се согласува и Seymour(92) кој исто така во својата студија регистрирал превалентност на Т-лимфоцитната популација кај адултната клиничка форма.

Во својата студија Taheuchi(111) рапортирал дека само 21 од 40 примероци од ткивни исечоци на гингива покажале позитивна флуоресценција на ФИТЦ зајачки антисерум со Т-клетките. Разликата во резултатите на Taheuchi(111) и Meng(71) се должи или на методолошките разлики или на различно употребените антитела. Meng утврдил дека во зоните на сврзнатото ткиво кај адултна пародонтопатија Т-клетките се побројни отколку во другите групи.

Наодите на авторот оделе во прилог на статистички значајни разлики помеѓу адултна пародонтопатија, здрава гингива и маргинална пародонтопатија. Кај јувенилната пародонтална болест Т-клетките во зоната на сврзнатото ткиво се исто така побројни од оние кои се присутни во здрава гингива или пак кај оние клинички форми кои некои автори ги опишуваат како маргинален периодонтит . Понатаму тој во својата студија утврдил дека бројот на Т-клетките расте со зголемувањето на инфламаторниот инфильтрат. Според Meng(71) бројот од Т-клетките во оралниот и сулкусниот епител кај атакираната гингива бил поголем одколку кај пациенти со здрава гингива. Дополнителните сознанија за застапеноста и улогата на Т-лимфоцитите покажуваат дека тие го прават најголемиот дел од инфламаторните клетки во раниот стадиум на овој клинички ентитет.

Meng за првпат демонстрира блиска корелација помеѓу бројот на Т клетките и клеточниот субстрат. Оттука произлегува дека овие наоди сугерираат Т клеточна партиципација во инфламаторно-деструктивните процеси на пародонтопатијата. Со растење на бројот на имуноглобулините кај јувенилната пародонтопатија пропорцијата од Т клетките релативно опаѓа. Познато е дека ЦД4 клетките ја сочинуваат 50-60% од Т клеточната популација во периферната крв. Тие функционираат како хелпери на Б клеточната диференцијација и продукција на имуноглобулинските молекули. ЦД8 клетките ја сочинуваат 30-40% од вкупно застапените Т клетки од периферната крв, функционирајќи како супресори на Б клеточната диференцијација и имунолошка продукција. Тие исто така имаат важна улога и како цитотоксични Т клетки. Се верува дека Т-Т интеракциите се важни во имунорегулацијата и на Т и на Б клеточната диференцијација. Потврда на овие сознанија дава Meng кој вели дека односот од ЦД4/ЦД8 од приближно 2 е индикација за избалансирана врска во имуниот систем. Во студијата авторот го потенцира фактот дека автоимуните болести (реуматоидниот артрит, системскиот Lupus Eritematosus, Morbus Sjorgen) покажуваат абнормален ЦД4/ЦД8 однос кој кај реуматоидниот артрит е најдрасично изразен и изнесува 9:1.

Stashenko (105) открил дека пациенти со низок однос ЦД4/ЦД8 имаат сигнификантно зголемена хиперемичност и гингиворагија на сондирање наспроти оние кај кои овој однос е во граници на нормала.

Досега улогата на балансот помеѓу супресорните и хелперните Т клетки во заболено гингивалното ткиво е нејасна.

Pawelec(85) и неговите соработници покажале дека сегрегацијата на Т лимфоцитите во хелперни или супресорни субсетови може да не е

перманенетна и дека двете функционални состојби може да се менуваат според времето и различните функционални потреби.

Испитувајќи го односот ЦД4/ЦД8 во својата студија Meng добил слични или незначително повисоки вредности за овој однос споредувајќи ја здравата популација со пародонтопатични болни. Сепак студијата укажува на намален ЦД4/ЦД8 однос онаму каде е дијагностицирана јувенилна пародонтална болест. Резултатите ја сугерираат можноста за абнормална Т-клеточна регулација во пародонталните лезии. Лезиите со висок однос ЦД4/ЦД8 имале сигнификантно повисок процент на интерклеточен инфильтрат. Овој наод оди во прилог на сознанието дека покачување на активноста на хелперите или опаѓање на активноста на супресорите предизвикува потенцирана диференцијата на Б-лимфоцитите и нивна пролиферација, која резултира во потешка инфламаторна реакција. Неколку студии кои ја истражувале улогата на имунитетот кај пациенти со јувенилна пародонтопатија укажале на абнормален имун одговор на неутрофилни леукоцити Elegaard(28), на Т и Б лимфоцитите, serumските имуноглобулини и одговарачките протеини Genko(35), Cogen(17) и Bartova(4)

Димитровски(24) во својата докторска дисертација прави компарација помеѓу имунолошкиот статус кај двете групи испитаници, од кои првата група е составена од пациенти кај кои пародонтопатијата започнува во детска возраст и има брза еволуција, а втората група е составена од болни кај кои пародонтопатијата се манифестирала во подоцнежниот животен период и има забавена еволуција. Тој покрај другото ја проследи и имунолошката реактивност на целуларниот имунитет преку нивото на Т и Б лимфоцитите, нивните субпопулации, ЦД4 и ЦД8, како и нивната бластна трансформација, со употреба на митогени супстанции (конкавалин А, фитохемаглутинин и протеин А).

Неговите добиени наоди укажале на намалено ниво на ЦД4 хелперните клетки кај пациентите со рано појавена пародонтопатија, кои исто така не покажале зголемена бластна реактивност при стимулација со сите митогени. Од овие наоди авторот извлекол заклучок дека хелперните лимфоцити кај млади пациенти се слабо односно не доволно активни, за ефикасен имунолошки одговор, зопшто во присуство на мноштви туги антигени, при пародонталната болест, потребно е да покажуваат зголемна реактивност. За разлика од нив, кај пациентите со адултна пародонтопатија, субпопулациите на Т лимфоцитите се движат во граници на нормала и постои зголемена бластна реактивност при стимулација со сите митогени. Во некои студии достапни во литературата, било дефинирано дека кај јувенилната пародонтопатија, евидентирани се одредени абнормалности и во Т и Б клеточните регулаторни механизми, вклучувајќи оштетена лимфоцитна бластогенеза и автологен мешовит лимфоцитен одговор Lechner (59). Рапидно прогресивната пародонтопатија низ форма на рана пародонтопатија може да биде востановена како посебен клинички ентитет, каде има манифестен дефект во неутрофилната или во моноцитната хемотакса, се сознанија до кои доаѓаат Lavine(57) и Altman (2). НК (natural killer) клетките иако интензивно се истражуваат во имунологијата, нивното системско ниво во инфламаторното пародонталното заболување не е широко проучено. НК (natural killer) клетките се одговорни за целуларна цитотоксичност без предходна сензибилизација Lanier(56). Цитотоксичната активност на клетките помошнички може да биде зголемена *in vitro* и *in vivo* од лимфокините меѓу кои ИЛ-2 и интерферон. Покачувањето на ИЛ-2 е придружен со зголемена стимулација и активација на зрели Т-клетки кои во последната фаза на активација продуцираат и секретираат ИЛ-2.

Celenlligil(10) во својата студија ја проучил евалуацијата на НК клетките и лимфоцитните субпопулации во периферна крв кај пациенти со јувенилна и рапидно прогресивна пародонтопатија. Според неговите резултати и двете групи пациенти имале нормален број на тотални лимфоцити (нормални спрема вредностите востановени од Williams127). Вкупните Т (ЦД3) клетки, ЦД4+хелперите, ЦД8-цитотоксичните и Б лимфоцитите исто биле во граници на нормала. ИЛ-2 клетките кои се показатели на активираните Т лимфоцити во периферната крв и односот ЦД4/ЦД8 исто биле во нормални граници и кај двете групи на пациенти. Само НК клетките биле сигнификантно намалени во периферната крв кај двете испитувани групи на пациенти. Овие резултати се во согласност со тие што ги добил Chen(13) кај пациенти со јувенилна пародонтопатија.

Лимфоцитните субсетови во периферната крв кај пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија биле истражувани од Katz (46) и тој утврдил дека односот ЦД4/ЦД8 бил покачен кај 4 пациенти, слабо редуциран кај 5 и нормален кај 1 од 10 пациенти. Дивергентите резултати од неговите две студии индицираат дека хетерогеноста на лимфоцитната популација во овој тип на ЕОП не може да не биде земена во предвид се додека поголем број на пациенти не покажат сигнификантна алтерација во лимфоцитната субпопулација во случаи на рапидно прогресивна пародонтопатија. Но фактот дека од 10 пациенти 9 покажале девијација во односот на лимфните субсетови индицира можна алтерација на целуларниот имун одговор кај пациенти со рапидно-прогресивна пародонтопатија. Податокот дека нивото и на ХЛА-DR+ и ИЛ-2Р + бил нормален кај сите и хетерогеноста на лимфоцитната популација во овој тип на ЕОП не може да не биде земена во предвид се додека поголем број на пациенти не покажат

сигнификантна алтерација во лимфоцитната субпопулација во случаи на рапидно прогресивна пародонтопатија. Но фактот дека од 10 пациенти 9 покажале девијација во односот на лимфните субсетови индицира можна алтерација на целуларниот имун одговор кај пациенти со рапидно-прогресивна пародонтопатија. Податокот дека нивото и на ХЛА-ДР+ и ИЛ-2R + бил нормален кај сите испетерогеноста на лимфоцитната популација во овој тип на ЕОП не може да не биде земена во предвид се додека поголем број Celenlligil(11) во неговата студија користел моноклонални антитела кои реагираат со ИЛ-2 и ХЛА-ДР класа антигени. И двата клеточни маркери се добри индикатори за клеточната активација при изложување на периопатогени. Така бројот на ХЛА-ДР и ИЛ-2 кој бил нормален може да е резултат на непроменета популација од антиген активираните клетки во периферната крв кај јувенилната пародонтопатија. Согласно со неговите наоди е дека за време на инфламаторниот процес кај јувенилната пародонтопатија клетките од целуларниот и хуморалниот имун систем на домаќинот не покажуваат квантитативни алтерации и не се системски активирани.

Во тој контекст Firatly(30) вели дека имунорегулацијата на ЕОП е повеќе локална отколку системска и дека лабораториските студии треба своите анализи да ги насочат на ниво на ткиво. Според Vandesteen(124) целуларниот имун одговор игра главна улога во патогенезата на парадонтопатијата и ХЛА класа II(ДР) детерминантите биле докажани во регулација на развојот на Т хелпери и Т супресори. Поради тоа во својата студија направил обид да ја откријат врската помеѓу ХЛА- А, Б, Ц И ДР антигенската фреквенција, кај пациенти со јувенилна и рапидно прогресивна пародонтопатија. Према нивните резултати пациентите со juvenilna пародонтопатија покажале

сигнификантно повисоко ниво на ХЛА-А24 И ДР4, а пациентите со рапидно прогресивна пародонтопатија имале сигнификантно повисоко ниво на А9 И ДР4 во споредба со контролната група. Присуството на овие антигени дава доказ за вродената приемчивост на некои индивидуи спрема различни форми на рано појавената пародонтопатија.

Berlungh(5) во својата претрага заклучил дека пародонтопатијата кај младата популација, доаѓа како резултат на хиперактивноста на Б-клетките. Резултатите на Katz на зголемени вредности на односот ЦД4/ЦД8 кај некои пациенти со рапидно прогресивна пародонтална болест ја подржуваат можноста дека поликлоналните Б-клеточни активатори насочени кон микроорганизмите од денталниот плак можат да иницираат заболување со неспецифично стимулирани Б клетки во околните ткива. Овие стимулирани Б клетки како и плазма клетките произведени од нив заедно со излачените фактори како ИЛ-1 би можеле да бидат одговорни за губиток на пародонталните ткива. Прашањето од кога плазма клеточната активност игра деструктивна улога во пародонтопатијата било дискутирано во минатото од само неколку автори Dahllof(19), Longhurst(65), во светло на клиничка хистолошка обсервација, дека забниот плазма клеточен инфильтрат коиндицира со останатите лезии. Студијата завршува без конечен заклучок, но и без дефинитивна подршка на голем број имунологи и орални патологи чиј предмет на проучување беше токму оваа дилема.

ХЛА-ДР антигените се покажале како регулатори во развојот на Т клеточната супопуација т.е. ЦД4 клетките во хуманиот тимус Класата II на хистокомпабилноста игра улога во активација на ЦД4 + лимфоцитите кои ги препознаваат алогените ХЛА-ДР и туѓи антигени во контекст на самите ХЛА-ДР молекули Firatly(30). Оттука антигениот стимулус поврзан со појавата на јувенилната пародонтопатија има

битна улога за Т хелперите кога тие се поврзани со ДР-4 класа II антигени. Према наодите на Katz(46) пациентите со оваа болест имале редуцирана вредност на односот ЦД4/ЦД8 поради редуциран процент на Т хелперите. Редуцирани лимфоцитни субсетови со нормален однос ЦД4/ЦД8 биле утврдени кај пациенти со предпубертетска пародонтопатија од Celenlligil(11). Сигнификантноста на овие наоди не е јасна и расчистена се уште, но како и да е самиот факт дека 90% од испитаните пациенти покажале девијација во нивниот однос на Ly субсетови индицира за можна алтерација на целуларниот имун одговор кај пациентите со рапидно прогресивна пародонтопатија.

Во својата студија Kinane(51), како предмет на истражување го имал односот ЦД4/ЦД8 кај пациенти со рапидно прогресивен тип на пародонтопатија со цел да ја испитаат можноста дали зголемената осетливост на овие пациенти на деструктивна парадонтална инфламација може да биде поврзано со имунолошкиот статус. Тие ги добиле резултатите кои покажале дека следени како група пациентите со ЕОП покажале сигнификантно редуциран однос ЦД4/ЦД8. Кога јувенилната и рапидно прогресивна форма биле анализирани поединечно и двете групи имале сигнификантно понизок однос ЦД4/ЦД8 во споредба со соодветните контролни групи. Експериментални студии со мајмуни, каде пародонталните лезии содржеле претежно Б-клетки, покажале намалување на односот ЦД4/ЦД8 со прогредирање на болеста Kornman (53).

Новите студии не покажале сигнификантна разлика во односот ЦД4/ЦД8 во периферна крв помеѓу адултна клиничка форма на пародонталната болест и контролната група. Адултната и ЕОП се сосема различни форми на пародонтопатија по нивното време на јавување и нивниот тек и всушност може да бидат есенцијално

различни и во нивната етиологија се сознанија до кои дошле Suzuki(109), Altman(2), Okada(78) и други.

Според Kinane(51) намалениот однос на ЦД4/ЦД8 имплицира дека тој би можел да биде значаен кај јувенилната и рапидно прогресивната пародонтопатија. Локалните ткивни промени на односот однос ЦД4/ЦД8 може да се рефлектираат системски во периферната крв или алтернативно ткивните промени може да се консеквенца на системските промени. Некои негови испитувања покажале дека анти Т4 антителата ги препознаваат и Т супресорните клетки и клетките кои ги индуцираат Б клетките. Оттука авторот смета дека во интерпретацијата на резултатите задолжително треба да биде детерминирано каде има промени, во односот ЦД4/ЦД8 или во бројот на тоталните Т-клетки. Кај ЕОП би можело да има генетска компонента и една лонгitudинална студија на индивидуалици од ризични семејства како пациенти со адултна пародонтопатија би можела да помогне да се одреди времето кога доаѓа до намалување на односот ЦД4/ЦД8. Ова во комбинација со функционалните испитувања за ефектите од оваа дисрупција би можело да допринесе за расветлување на тоа дали намалениот однос ЦД4/ЦД8 е причина за пародонтопатијата кај млада популација или едноставно секундарен ефект.

Т клеточните субсетови во периферна крв кај пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија биле предмет на испитување и на Nagasawa(74) Нивните пациенти покажале сигнификантно понизок процент од ЦД8 клетки и зголемување на односот ЦД4/ЦД8 во споредба со здрави индивидуи. Од друга страна немало сигнификантна разлика во процентот на ЦД4 субсетовите на Т клеточната лоза помеѓу пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија и здрави пациенти.

Авторот не може да направи корелација помеѓу клиничките наоди и Т клеточните субсетови. Овие наоди сугерираат дека пореметениот баланс на Т лимфоцитите од периферната крв, посебно со тенденција за намалување на CD8+T клетките постои кај пациенти со РПП така да целуларниот имун одговор кој е корелиран со CD8 клетките може да игра улога во патогенезата на РПП. Во тој контекст и други студии го потенцираат пореметениот баланс кај Т лимфоцитите од периферната крв кога бил истражуван односот CD4/CD8 или автологната мешана лимфоцитната реакција кај група млади пациенти со назначена пародонтопатија. Некои автори покажале и супресија во автологната мешана лимфоцитна реакција кај индивидуи со рана појава на пародонтопатија. Patters(83), Tew(119) , Donaldson(26).

Celenlligil(11) во својата студија добил нормален однос од процентот на Т клеточните субсетови за Т лимфоцитните субпопулации во периферната крв кај пациенти со рана пародонтопатија во споредба со здрави индивидуи. Релативното намалување на CD8 клетките кај пациентите со рапидно прогресивна пародонтопатија делумно ги поддржуваат наодите на Katz(46), кои добиле зголемен однос CD4/CD8 кај сличните пациенти. Но, Kinane(51) со неговите соработници репортирале намален CD4/CD8 однос кај тие пациенти. Причината за противречните резултати на авторите не е била јасна. Сите испитувани пациенти во овие студии немале идентично редуциран процент на CD<sub>8</sub> клетките. Овие резултати сугерираат дека би можноло да има тип на рапидно прогресивна пародонтопатија поврзан со редуциран број на CD8 клетки. Не е објаснето дали периферниот Т клеточен дисбаланс е резултат на специфичната пародонтална болест или пак е детерминиран од индивидуални интринзинг фактори. Овој однос CD4 / CD8 може да биде пореметен од многу причини, кои засега се само

претпоставка. Но, Sigusch (96) смета дека пореметениот однос се должи промарно на хелперните клетки, а секундарно е последица на супресорите. Процентот на ЦД4 субпопулациите во периферната крв бил намален кај експериментално индуцирана пародонтопатија и за време на истиот период тоталниот број на субгингивални микроорганизми се зголемил. Ова се наодите до кои дошол Taubman(117). Kimura(48) објавил дека намалениот одговор на автологната лимфоцитна мешана реакција и понискиот процент на ЦД4+ЦД45 ДР Т лимфоцитите кај пациенти со адултна пародонтопатија бил вратен во нормала после превземена соодветна тераписка постапка. Тој вели дека ЦД4 клеточниот дисбаланс може да рефлектира прогресија на болеста, да биде депримиран за време на активација или прогресија на болеста и да се врати во нормала кога процесот се враќа во фаза на инактивација - мирување. Процентот на ЦД8 клетките е помалку атакиран во оваа ситуација што оди во прилог дека контролерните резултати околу ЦД4/ЦД8 односот кај пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија би можел да биде како резултат на остри колебања во бројот на ЦД4 и стабилна депресија на ЦД8 клетките. Алтернативно бидејќи ЦД4 клетките и ЦД8 клетките се регулираат едни со други ин виво дефектите на Т клеточните субсетови би можеле да предизвикаат понатамошен дисбаланс на другите субсетови. Бидејќи е познато дека Т клетките имаат важна улога во имуниот систем, дефектите во оваа популација би можеле да бидат критични за одбрана од пародонталната инфекција. Потврда за овие сознанија се досегашните експериментално добиени наоди кои се однесуваат на Т клеточниот дисбаланс во периферната крв кај пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија Katz (46), Ranney(87), Tew(119), Yamazaki(131) но за дефинитивно оформен став неопходни се понатамошни испитувања

со цел да се утврди дали евентуално намалениот број на CD8 клетките се јавува како причински или последичен фактор за иницијација и прогресија на ова многу често и комплексно заболување.

Имунолошките испитувања и анализи на лимфоцитната функција и Т клеточната имуност би можеле да се испитаат со евалуација на ин витро одговорот на лимфоцитите од периферната крв спрема некои митогени или антигени Chatila(12), Le Deist(58). Во нивната студија тие дошли до заклучок дека Т лимфоцитната активација може да биде измерена директно со 1:мерење на бластогенезата, 2: со мерење на капацитетот за продукција на цитокини, 3: преку експресија на активираните антигенски рецептори МНС класа II. Исто така заклучиле дека освен пародонталниот статус постојат уште некои битни фактори за бластогенезата на лимфоцитите ин витро, а тоа се клеточната концентрација, читање на микротестот, присуство на бактериски и лимфоидни клеточни инхибитори на инкорпорацијата на тимидин и времето на инкубација.

Студиите за лимфоцитна бластогенеза кај јувенилната пародонтопатија не се во согласност едни со други. Бластната трансформација на лимфоцитните клетки од периферната крв кај овие пациенти била ослабена (намалена) кога биле стимулирани со препарати од дентален плак или пак со селектирани грам-бактерии. Овие резултати укажале на селективна клеточно условена имунодефиденција. Sims(98) демонстрирал сигнификантно повисок бластоген одговор на лимфоцитите кај пациенти со јувенилна пародонтопатија од здрави индивидуи или болни од адултна пародонтопатија на стимулација со селектирани бактериски антигени или одредени митогени. При оваа постапка митогениот и антигениот одговор на клетките кај пациентите со јувенилна пародонтопатија бил

супримиран во понизок степен и од активноста на простагландините, за разлика од здрави субјекти или тие со адултна пародонтопатија.

Некои студии објавуваат дека нестимулирани лимфоцити од периферната крв на млади пациенти во култура имаат пониски вредности. Вредностите за мерења на икорпорација на прекурсорот на ДНА НЗ тимидин во ДНА од нестимулирани лимфоцити ја прикажуваат автологната мешовита реакција(АМЛР). Намалената инкорпорација на НЗ тимидин во ДНА во нестимулираните лимфоцити во култура кај пациенти со пародонтопатија индицираат супресија на АМЛР. Ослабената АМЛР може да рефлектира аберантен Т клеточен одговор и пореметена регулаторна функција како и дефекти во индуцираната клеточна функција на Т клетките. Болести како системскиот Lupus eritematosus, Morbus Hodgkin и мешаната сврзно ткивна болест имаат намалена АМЛР и дефекти во индуцираната клеточна функција на Т супресорите. Suzuki(109) во својата студија ја испитувал улогата на лимфоцитите во јувенилната пародонтопатија преку проценка на нивната бластна трансформација ин витро после стимулација со бактериски препарати поврзани со пародонтопатија и проценка на нестимулираните лимфоцити во култура.

Наодите од лимфоцитната бластогенеза на бактериски препарати во култура го рефлектира клеточно условениот имун одговор. Иако позитивната корелација помеѓу реактивноста на лимфоцитите од периферната крв и пародонталниот статус кај возрасните е сериозно проследен . Donaldson(26) го потенцира фактот на можност од присуство на неконтролирани варијабили во ткивниот систем. Новите испитувања покажуваат дека лимфоцитната бластогенеза би можела да не биде вистински индикатор на периодонталниот статус кај адултната

клиничка форма. Студиите за лимфоцитната бластогенеза кај јувенилна пародонтопатија останале без индикативен заклучок.

Студијата на Suzuki(109), го евалуира бластогениот одговор на лимфоцитите од периферната крв, стимулирани со препарати од чисти пародонтални патогени со цел да се откријат разликите во имуниот одговор кај локализираните и генерализираните форми на јувенилна пародонтопатија. Немало сигнификантна разлика во лимфоцитната бластогенеза кај пациенти со локализирана јувенилна форма во споредба со здрави субјекти на иста возраст, додека кај пациенти со генерализирана јувенилна пародонтопатија сигнификантно била намалена лимфоцитната трансформација во споредба со контролната група. Овие резултати се спротивни со тие на Lechner(59) кој репортира дека пациентите со јувенилна пародонтопатија имаат селективно ослабнато клеточно посредување наспроти поедини грам негативни бактерии.

Lechner(59) користел стимулативни средства за да ја спореди бластната трансформација која се базирала на коефициентите на стимулирани и нестимулирани вредности. Индексите вредности на стимулација се повалидни ако нестимулираните контролни вредности се слични кај сите популации од пациенти. Пролиферацијата на лимфоцитите во култура во отсуство на било кој познат езоген стимуланс е одраз на автологната мешовита клеточна реакција. АМЛР е дефинирана како стимулација на Т клетките кога се заедно во култура со автологните не Т клеточни молекули и оваа реакција покажува спецификација и меморија како имунолошка база. Депресијата на лимфоцитниот одговор кај генерализирана форма на јувенилна пародонтопатија во култура после 5 и 7 дена може да ја покаже несоодветна регулација на Т клетките во однос на Б-

лимфоцитите. Ако АМЛР одговорот се должи на регулаторните механизми на Б-клетки од страна на Т клетки, тогаш дополнителна активност е потребна за да се докаже влијанието на Б клетките во пародонталните лезии. Со оглед на езактните механизми инволвирани во активацијата на Т и Б клетките во јувенилната пародонтопатија, појавата на нестимулираните лимфоцити во култура како рефлектирање на АЛМР за 5 и 7 дена имаат дијаностичка и епидемиолошка примена за генерализираните форми на јувенилната пародонтопатија.

**ИМУНИТЕТ**

---

## ИМУНИТЕТ

---

Имуниот систем е битен фактор во одржување на биолошкиот интегритет и идентитет на сите ткива и органи на ниво на целиот организам, во чија конституција прилага и оралната празнина со целокупната содржина. Во тој контекст пак имунолошките реакции се основните двигателни на имуниот систем кои понекогаш може да имаат протективен, а понекогаш деструктивен карактер. Протективно-деструктивнатаnota на имуните механизми е во директна корелација со патогениот потенцијал кој што е варијабилен од индивидуа до индивидуа, но е и во директна зависност од општиот имунолошки статус кај секој поединец.

Овие општи постулати кои се основни носители на базичната хипотеза наоѓаат своја примена во најфреквентното заболување на земјината сфера пародонталната болест. Клинички и експериментално е докажано дека имуниот одговор има важна улога во патогенезата на скоро сите клинички форми на пародонталната болест. Потврда на овие претпоставки е позитивен ткивен наод на клеточен инфильтрат богат со лимфоцити во пародонталното ткиво, додека пародонталната болест е во клинички манифестен стадиум. Паралелно на овие сознанија секаде онаму каде станува збор за солидно пародонтално здравје целуларниот инфильтрат отсуствува па отука потекнува и идејата за најдиректната инволвираност на имуните механизми во этиопатогенезата на пародонталната болест Wassenaar(126).

И покрај тоа што природата на имунолошките реакции се смета за едноставна, сепак, сеуште не е можно да се дефинираат обележјата на неспецифичните реакции, а уште повеќе да се објаснат физиолошките принципи на специфичните имунолошки реакции.

Заедничко и за двата типа се лимфоцитите како основни имунокомпетентни клетки во имунолошките збиднувања.

Stites(108) вели дека при секаков тип на инвазија на организмот со било каков антиген се иницираат и двата типа на реакции хуморални и целуларни со несомнена потенцираност на еден облик, кој предимно зависи од видот на антигенот, од начинот на неговата пенетрација но и од типот на имунизацијата. Во хуморалниот имун одговор главни посредници на реакциите се антителата кои се краен продукт на диференцијацијата на Б-клетките, додека пак носители на целуларниот имунитет се Т-лимфоцитите.

Сепак функционирањето на целокупниот имун механизам кој ги инволвира и двата типа на реакции се темели на последователната активност која во себе го содржи:

- идентификација на антигенот
- диференцијација на имунокомпетентните клетки и
- ефекторна реакција

После продорот на антигенот во организмот, со помош на хемотактилните фактори се привлекуваат макрофагите на местото каде е антигенот и по пат на фагоцитоза го инвагинираат во својата цитоплазма, каде го преработуваат и во форма на суперантиген го исврлаат на својата површина. На таков начин антигенот индиректно со помош на излачените солубилни фактори им се презентира на имунокомпетентните ЦД4 клетки. Во овој процес на презентација битна улога играат гените од ХЛА-системот, бидејќи идентификацијата се врши само во скlop на овој систем. Применетата информација за природата на присутниот антиген од страна на ЦД4 клетките стимулира експресија на онаа популација на лимфоцити кои најбрзо и најефикасно ќе се справи со присутниот антиген. Сега во оваа етапа се

приоѓа кон реализација на т.н. хипотеза на “два сигнала” Rocklin(88). Според неа антигенот се врзува за имуноглобулинот на површината на Б лимфоцитот, со што се иницира првиот сигнал за активација на Б лимфоцитот. За комплетна активација на Б лимфоцитот многу често е потребен и втор сигнал кој потекнува од хелперните клетки ЦД4 клетките. Вака активираниот Б лимфоцит продуцира само една класа специфични антитела со што впрочем и завршува третата ефекторна фаза.

Во целуларниот имун одговор прво антигенот се врзува за внатрешната страна на мем branата и покренува процес на бластна трансформација т.е. создавање на лимфобласти. Во наредната етапа со делба настануваат два клона на лимфоцити, од кои цитотоксичните Т лимфоцити директно ги уништуваат антигените, а вторите се сензибилизирани и продуцираат лимфокини.

Лимфоцитите со својата способност за распознавање на антигените имаат значајна улога во реализација на специфичниот имун одговор. Нивната површина како и површината на повеќето други клетки претставува мозаик од протеини и липиди со малку јагленохидрати. Најшироката поделба на лимфоцитите е во две големи групи и тоа лимфоцити чија диференцијација зависи од тимусот Т лимфоцити и лимфоцити кои не зависат од тимусот Б лимфоцити. Посматрани со електронски микроскоп Т лимфоцитите имаат прилично мазна површина, а површината на Б лимфоцитите е нерамна благодарение на присуството на имуноглобулините кои поседуваат голема густина и се поставени на нивната површина Кораќ(52).

Антигената стимулација иницира бластна трансформација на Т клетките. Тие пролиферираат интензивно се размножуваат и ствараат

потомство кое во почетокот го претставуваат крупни млади облици, лимфобласти. Лимфобластите подоцна созреваат во мали Т клетки.

Антиген стимулираните клетки имаат различна функција:

-активација на имуниот одговор како што се реакциите на доцен сензибилиитет

-кооперација со Б клетките (ја поттикнуваат и ја помагаат оваа популација да синтетизира имуноглобулини како одговор на присутниот антиген, или го инхибираат и спречуваат во реализација на имуниот одговор ).

-имунолошко помнење (меморија) на воспоставен контакт со некој туж антиген тие создаваат сенсибилизирани мали клетки со долг живот и долга меморија према одреден антиген.

Во хуморалниот имун одговор клучна улога имаат Б лимфоцитите, кои со трансформација во плазма клетки стануваат главни продуктори на имуноглобулините. Од своја страна за имуноглобулинските молекули може да се каже дека се интегрални протеини локализирани на клеточната површина на Б лимфоцитите. Овие мембрански имуноглобулини не се единствени, па покрај нив се присутни и друга група на протеини. Тоа се таканаречените секреторни имуноглобулини кои по многу нешта се разликуваат од мембранските. По стимулација со антигени или со некои од митогените стимулатори, Б лимфоцитите може да се диференцираат во плазмоцити кои лачат големи количества имуноглобулини, или пак можно е да станат во делба и повторно да се вратат во состојба на мирување како мали, постмитотични Б лимфоцити. Овие последните се нарекуваат Б клетки со меморија, затоа што при повторен контакт со истиот антиген, тие го препознаваат и започнуваат забрзана диференцијација во плазмоцити, спремни за продукција на антитела кои најбрзо и најадекватно ќе се

справат со соодветниот антиген. Активацијата на зрелите Б клетки предизвикуваат низа промени на клеточната површина. Прва промена е електричната деполаризација, а по неа следува пораст на густината на површинските молекули на класа 2 МНС кои се клучни елементи во интеракцијата на Т и Б клетките. Нив на површината на Б клетките ги следат рецептори за трансферин, ИЛ-2 и други фактори кои го помагаат растот, како и диференцијацијата, а истовремено и го иницираат создавањето на активираните Т клетки. Во овој процес важни фактори за Б клеточната активација се интерлеукин 1(ИЛ-1) кој го ствараат макрофагите и интерферон 8, кој го ствараат активираните Т клетки. После врзувањето за површинските антитела мултивалентниот антиген или пак делови од антигенот се анализираат, во тој процес тие рециклираат на Б клеточната површина, овојпат заедно со молекулите од класа 2 МНС. Она што Т клетките го остваруваат со својот антигенален рецептор е комбинација од сопствените молекули на класа 2 МНС и обработениот антиген. Се чини дека интеракцијата помеѓу Т и Б клетките ја стабилизира врската помеѓу ЦД4 клетките на Т лимфоцитите и неполиморфниот дел на молекулата на класа 2 на МНС на Б лимфоцитните клетки. Активираната ЦД4 молекула продуцира солубилни фактори кои се врзуваат со специфични рецептори на активираните Б клетки кои од своја страна сигнализираат раст и диференцијација.

Носители на целуларниот имунитет се Т лимфоцитите, а нивната улога се манифестира преку способноста за реализација на специфичен имун одговор на организмот кон тугите антигени Allegreti (1).

Активацијата или стимулацијата на лимфоцитите претставува ин витро корелат, на ин виво процесот кој редовно се случува кога антигенот ќе делува со специфично сензибилизираните лимфоцити на домаќинот.

Трансформацијата на лимфоцитите е термин со кој се описуваат морфолошките промени при кои малите мирувачки лимфоцити по излагање на фитохемаглутининот (PHA) се претвораат во лимфобласти. Бластогенезата подразбира создавање на големи бластолики клетки во култура на лимфоцити стимулирани било со неспецифичен митогени било со антигени. Активацијата на лимфоцитите е ин витро техника која обично се употребува за проучување на целуларната имуност кај пациенти со имунодефициенција, автоимуност, инфективни заболувања, тумори и многу други заболувања чија етиопатогенеза е непозната или долги години описувана како мултикаузална. Митогените се супстанции кои стимулираат продукција на голем број лимфоцити, предизвикувајќи мноштво сложени биохемиски звиднувања кои опфаќаат рани промени во мем branата како засилена синтеза на фосфолипиди и активација на аденилатциклаза која предизвикува пораст на cAMP. Набргу потоа доаѓа до синтеза на PHA, протеини и ДНА. Засилената синтеза на ДНА доведува до делба на клетките и всушност претставува база на која се темелат поголемиот број тестови за активација на лимфоцитите. Активараните лимфоцити ја иницираат и потенцираат функционалната способност на Т и Б клетките да пролиферираат после антиген стимулацијата, па оттука произлегува и повалидниот показател за имунокомпетенцијата на овие молекули од обично броенje на различните морфолошки типови на лимфоцити Patters(84). Базирајќи се на сознанијата на базичната и експериментална имунологија, го потврдуваме фактот дека сеуште не постои неоспорен доказ дека Т и Б клетките се селективно активирани од неспецифични митогени. Денес сепак се смета дека PHA и ConA се митогени претежно за Т клетки а протеинА стафилокока екстрагирана од клеточната мембра на стафилококус ауреус може да ги стимулира

хуманите Б клеточните форми. Експериментално за да се утврди способноста на Т клетките во реакција со антигените, како и да се потира можноста за бластна трансформација ин витро се користи ЛТГ тест. Позитивноста на тестот се одредува према бројот на трансформирани мали лимфоцити во големи бластни форми. Добиениот процент на бластна трансформација се споредува со негативната контрола на лимфоцитна култура (без додаток на стимуланси на трансформација) и позитивна контрола (со додаток на фитохемаглутинин). За регистрирање на степенот на бластна трансформација може во културата на лимфоцити да се додаде и ЗН-тимидин за да потоа со бројач се одреди количината на радиоактивност настаната со инкорпорација на тимидинот во новосинтетизираната ДНК. Nowell(77).

Т клетките се од тимусно потекло. По однос на нивната морфолошка конституција согласни сме со фактот дека експлицитната мозаичност на површината се должи на комплексната содржина во чиј состав влегуваат протеини, липиди и малку јагленохидрати. Електронската микроскопија, површината на Т лимфоцитот ја потенцира како извонредно рамна и мазна. Т лимфоцитите претставуваат прилично хетерогена популација на клетки со различни функции. Генерално сите Т клеточни молекули посредуваат во три основни и главни облици на имунолошки функции:

1. ефекторна функција, која ги опишува двете главни особини:
  - нивната способност да лачат протеини таканаречени лимфокини како и
  - нивната способност да ги убиваат другите клетки т.е. да ја иницираат и потенцираат цитотоксичната способност.

2. регулаторна функција - ги поттикнуваат Б лимфоцитите да создаваат имуноглобулини.

3. да стимулираат способност на имунолошко паметење (меморија) на воспоставен контакт со туѓи антигени, стварање на сензибилизирани мали Т лимфоцити со долг живот и долго сеќавање на специфичниот антиген.

Генерално Т клетките се поделени на хелпер Т клетки (Tx) кои го воведуваат целуларно условениот и имунитетот со антитела и цитотоксични Т(Tc) клетки кои ги лизираат таргет клетките поврзани со антигенот. Одлуката дали ќе станат ЦД4 или ЦД8 е иреверзибилна. Т клетките не можат да се променат од ЦД4 во ЦД8 и обратно. Зрелите Т клетки се способни за понатамошна диференцијација. Т клеточната активација индуцира појава на различни фенотипови на молекули од кои на пример рецепторите за ИЛ2 само краткотрајно се појавуваат и може да се користат како маркери за скоро активирани Т клетки. Еднаш активирана Т клетка никогаш не се враќа комплетно во првобитната состојба. ЦД4 хелперните клетки се наречени така зошто обезбедуваат сигнали кои го активираат целуларниот имун одговор и се неопходни за Б клеточна диференцијација во клетки кои продуцираат антитела. Кога се активирани, хелперните Т клетки продуцираат солубилни лимфокини кои може да ја регулираат активноста на Т клетките, Б клетките, моноцитите и другите клетки на имуниот систем. Врз база на различните лимфокини кои ги произведуваат Т клеточните клонови може да се сместат во 3 категории Tx1, Tx2 и Tx0. Tx1 клоновите продуцираат ИЛ2 и гама интерферон, Tx2 клоновите продуцираат ИЛ4 и ИЛ5, а Tx0 клонот ги комбинира лимфокините од профил Tx1 и Tx2. Лимфокините продуцирани од Tx1 клетките го промовираат клеточно условениот имун одговор, ја зголемуваат

синтезата на ИгМ и ИгГ од Б клетките и ги активираат макрофагите. Ослободените лимфокини од Тх2 клетките водат до зголемување на ИгГ и ИгЕ производството и до зголемување на бројот на локални и циркулирачки еозинофили. Идентификацијата на непознатиот антиген од страна на Т клетките се одвива по следниот редослед:

Клетката која го презентира антигенот најпрво го фагоцитира, а подоцна во својата цитоплазма го обработува, за да дефинитивно го прикаже на клеточната површина заедно со молекулите класа 1 или класа 2 на МНС. Хетеродимерот-рецепторот за антигенот на Т клетките дури тогаш го препознава соодветниот антиген како и продуктите на МНС генот. Користење на моноклонални антитела против маркерите на Т лимфоцитите значајно помогнало во одвојувањето на поедини поткласи на Т клетките, кои имат недвојбено битна улога во одигрување на имунолошките реакции кај секоја индивидуа.

Цитотоксичните Т лимфоцити (ЦД8) се потполно диференцирани Т клетки кои делуваат специфично, селективно уништувајќи ја целната клетка за помалку од 60 мин. Тие атакуваат на сите клетки препокриени со антигени кои ги препознаваат како туги. Механизмот на делување е насочен во правец на тугите клетки но и на сопствените клеточни структури доколку тие се носители на антигениот материјал на вирусот со кои се инфицирани и ако во нив истовремено ги препознаваат и сопствените ХЛА антигени. Една од поважните функции на ЦД8 клетките е нивната способност да ги уништуваат и туморските клетки спречувајќи можност за малгна пролиферација. Постојат и супресорски Т клетки но не постои можност да се воспостави целуларната и молекуларната база за супресија или да се

идентификуваат специфичните маркери кои го карактеризираат субсетот од Т клетки со супресорска активност Carranza(8).

Посебен облик на клетки се т.н. НК (natural killer) клетки кои неспецифично, со неимунолошки механизми ги уништуваат клетките инфицирани со вируси и малигните клетки . До денес не е објаснето дали НК клетките припаѓаат на Т лимфоцитите, моноцити или некои други клеточни облици. Се претпоставува дека ИЛ2 може да го регулира нивниот раст и диференцирање Roder(89).

Скоро секој имун одговор е под позитивна контрола. Во нормални услови регулаторните Т клетки делуваат стимулативно на што побрз имун одговор, кој е кодиран да трае што пократко.

Квалитетот на имуниот одговор е во директна корелација со присуството на зрели Т клеточни форми во циркулацијата не запоставувајќи го и квантитативниот параметар.

Иг се интегрални протеини на клеточната површина на Б лимфоцитите. Овие мембрански Иг се разликуваат од секреторните Иг молекули. По стимулација со антигени или со митогени Б лимфоцитите може да се диференцираат во плазмоцити кои лачат големи количества Иг или може да станат во делба и повторно да се вратат во состојба на мирување како мали постмитотички Б лимфоцити. Активацијата на Б клетките предизвикува низа промени на клеточната површина. Прва промена е електрична деполаризација, а по неа следува пораст на густината на површинските молекули на класа 2 МНС кои се клучни елементи во интеракција на Т и Б клетки. Нив на површината на Б клетките ги следат рецептори за трансферин, ИЛ2 и други фактори кои го помагаат растот и диференцијацијата, а ги продуцираат активираните Т клетки. Важни фактори за Б клеточната активација се интерлеукин 1 кој го продуцираат макрофагите и гама интерферон кој

го продуцираат активираните Т клетки. После врзувањето за површинските антитела мултивалентниот антиген се интернализира и делови од антигенот тогаш рециклираат на Б клеточната површина, овој пат заедно со молекулите од класа 2 МНС. Она што Т клетката го гледа со својот антигенски рецептор е комбинација од сопствените молекули на класа 2 МНС и обработениот антиген. Се чини дека интеракцијата помеѓу Т и Б клетките ја стабилизира врската помеѓу ЦД4 молекулата на Т лимфоцитите и неполиморфниот дел на молекулата од класа 2 МНС на Б лимфоцитот. Активираната ЦД4 продуцира солубилни фактори кои се врзуваат за специфични рецептори на активираните Б клетки и сигнализираат раст и диференцијација. Покрај ИЛ2 и интерферон Т клетките продуцираат и фактори за раст на Б клетките Bcell growth factor I и II William (128).

**ЦЕЛ НА ТРУДОТ**

## ЦЕЛ НА ТРУДОТ

---

Базирајќи се на бројните толкувања за непознатите этиопатогенетски механизми на пародонталната болест, како заболување кое процентуално е поприсутно и од забниот кариес ни се наметнува и прашањето за основниот причинител кој го атакира пародонциумот кај младата популација и доведува до сериозни деструктивни промени на истиот со голем ризик за ран и брз губиток на забите. Претпоставката дека имунолошките процеси се основа на бројни патогенетски збиднувања на некои заболувања со непознатата кауза беше мотив за оформувањето на целта на овој труд.

Преку клинички и лабораториски анализи од индикативен карактер да се здобиеме со сопствени сознанија за промените во имунолошкиот статус (хуморален и целуларен) кај пациентите со рана појава на пародонталната болест.

Тргнувајќи од овие претпоставки си поставивме за цел:

1. Да ги проучиме промените во целуларниот имунитет преку проследување на Т ЦД3 лимфоцитите и лимфоцитните субпопулации ЦД4, ЦД8, ЦД16) во периферна крв, како и носителите на хуморалниот имунитет Б-клетките ЦД19 и ЦД 20.
2. Преку активација на лимфоцитите *in vitro* со одредени митогени супстанци да ја одредиме нивната способност за бластна трансформација како главен показател за функционалната способност на овие имунокомпетентни клетки.
3. Да ги одредиме евентуалните сличности или разлики во имунолошкиот одговор на пациентите пред и посттераписки.
4. Дефинитивно да дадеме одговор дали спроведената терапија влијае врз пародонтолошкиот и имунолошкиот наод кај пациентите со ова заболување.

## **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД**

---

## МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

---

За реализација на поставената цел на Клиниката за болести на устата и пародонтот при Стоматолошкиот факултет во Скопје се проследени вкупно 60 пациенти од обата пола на возраст од 10 - 24 години со поставена клиничка дијагноза рана појава на пародонталната болест.

Дијагнозата е поставена врз основа на:

- темелно земена анамнеза
- објективен клинички наод и
- рентгенолошки наод.

Според возрастот, сите пациенти кои ја сочинуваат испитуваната група се поделени во три подгрупи:

- прва група - ја оформија 20 пациенти на возраст од 10 до 13 години,
- втора група - опфака 20 пациенти чиј возрастен дијапазон се движи од 14 до 18 години и
- трета група - ја сочинуваат 20 пациенти на возраст од 19 до 24 години.

За поставената клиничка дијагноза кај пациентите од првата група е употребен терминот пубертетска пародонтопатија, втората експериментална група се описува како јувенилна пародонтопатија, додека третата клиничка форма е со поставена дијагноза рапидно - прогресивна пародонтопатија.

При анамнезата посебно внимание е посветено на непостоење на системски заболувања кај сите три групи пациенти, како и на

евентуалната фамилијарна предиспозиција (во кругот на членовите на потесното семејство).

При утврдувањето на клиничкиот објективен наод кај пациентите кои ја сочинуваа испитуваната група, кај сите три клинички потформи е нотиран пародонтолошкиот статус, преку проценка на поедини параметри. Исто така кај сите нив направена е претрага во имуниот статус.

### **Пародонтолошки преглед**

Клиничкиот преглед го опфака комплетниот пародонтолошки наод каде се евидентирани следните параметри:

- индекс на дентален плак по Silness – Loe (97)
- индекс на гингивална инфламација Loe- Silness (63)
- пародонтален индекс по Ramfjord (86)

За одредување на количеството на дентален плак ги користевме критериумите предложени од страна на Силнес и Лое 1964 год според кои индексот на дентален плак е вреднуван од 0 до 3 при што со

- 0 нема плак на гингивалната третина на коронката на забот
- 1 плак има само покрај ивицата на гингивата и може да се детектира само со сонда или со боење, а не и со голо око
- 2 умерена количина на плак во гингивалниот сулкус или во џебот кој е видлив со голо око
- 3 обилно присутна акумулација на дентален плак во сите третини на забите

За одредување на состојбата на гингивата го користевме индексот на гингивална инфламација спрема критериумот предложен од страна на Loe и Silness кој е вреднуван од 0 до 3 при што

- 0 нормална гингива
- 1 блага инфламација, лесно изразена промена на бојата, слаб едем и отсутна гингиворагија при сондирање
- 2 умерена инфламација со поинтензивно црвенило едем и гингиворагија при благо сондирање

- 3 јака инфламација со изразено црвенило и тенденција према спонтано квартење и можни улцерации

За одредување на оштетувањето на подлабоките пародонтални ткива го користевме Рамфјордовиот индекс на пародонтални заболувања кој е вреднуван од 0 до 6 и тоа од 0 до 3 е описана состојбата на гингивата а од 3 до 6 степенот на пародонтална деструкција исказана преку апикалната миграција на припојниот еител при што

- 0 отсуство на инфламација на гингива
- 1 блага инфламација која не ја зафаќа гингивата околу целиот заб
- 2 умерена инфламација
- 3 јака инфламација со изразено црвенило едем и гингиворагија
- 4 растојанието од глеѓно-цементна граница до дното на пародонталниот цеп изнесува до 3 милиметри
- 5 истото растојание изнесува од 3 до 6 милиметри
- 6 растојанието од глеѓно-цементна граница до дно на пародонталниот цеп изнесува повеќе од 6 милиметри

Кај сите пациенти после анамнезата и пародонтолошкиот преглед направена е и рентгенолошка верификација. Нотираниот пародонтолошки наод кај експерименталната група е извршен во два наврата и тоа при првиот преглед (пред било каква превземена терапија) и после завршениот комплетен терапевтски третман. Кај сите пациенти паралелно со конзервативниот пародонтален третман е ординарен и антибиотик Клиндамицин.

### **Имунолошки испитувања**

Кај секој пациент после детално земената анамнеза и направениот клинички преглед е земена крв со цел да се одредат промените во целуларниот имунитет преку квантитативното одредување на бројот на Т(ЦД3) лимфоцитите, нивните субпопулацији ЦД4, ЦД8 и ЦД16, како и Б клетките ЦД19 и ЦД20, како и нивната квалитативна вредност преку испитување на функционалната способност на лимфоцитите бластно да

се трансформираат после употреба на митогените фитохемаглутинин, конкавалин А и протеин А стафилокока.

Крвта е земена во Заводот за трансфузиологија со антикоагулантно средство во стерилни епрувети и тоа за секој пациент во два наврата пред и после спроведениот третман.

### 1. Определувања на Т и Б лимфоцити во периферна крв

Овие еритроцити добиени од крв земена со АЦД во однос 4 дела крв спрема 1 дела АЦД, се перат 3 пати во физиолшки раствор. Се земаат 0,05 мл. од еритроцитниот талог и 10,5 мл. ПБС пуфер. Така оваа еритроцитна суспензија содржи 400-500.000 ер/мм<sup>3</sup>. Во силиконизирани или пластични епрувети се ставаат еднакви делови еритроцитна на суспензија и лимфоцитна суспензија (пр. по 1 мл.) по инкубација од 30 мин. на собна температура, епруветите се затвораат и полека се мешаат со превртување за пет минути (10 вртења во 1 минута). По 5 минути со стоење на собна температура, суспензијата на формираните розети се подготвува за издвојување и од дното се прават размаски, се бојат по Maygrinvald-Giemsa, а потоа се пресметуваат розетите Е. При верификација на Б лимфоцентите со ЕА розети, се користат сензибилизиирани еритроцити од овен. Овчите еритроцити, се перат 2 пати во раствор, тампониран со NaNO<sub>3</sub> и еднаш со Левин - Мајеров Пудер, во кој се дотерува еритроцитна суспензија со 400 - 500 000 ер/мм<sup>3</sup> и во адекватни количини се врши сензибилизирање на хемолизин од зајак (серум од зајак, против еритроцити од овен со титар 1 : 8000) со сензибилизираните еритроцити се повторува веќе описаната процедура за добивање розети. Ваквите еритроцити може да го фиксираат во розет-формации само Б лимфоцитите, потоа создавајќи ЕА-розети. На првиот препарат каде се користат супендиирани еритроцити во PBS, се одредуваат Т лимфоцити.

Потребно е да се избројат 100 Ли, од кои што некои се слободни, а некои се врзани со повеќе од 3 Ер.и образуваат розета. Бројот на лимфоцити кои се врзани во розета, претставува процент на Т лимфоцити. За вториот препарат се користеа сензибилизиирани Ер. Бројот на розети на 100 изброени лимфоцити, претставува процент на Б лимфоцити. Нормалниот процент на Б лимфоцитите се движи од 10% - 30%, а нормалниот процент на Т лимфоцити се движи од 44% - 60%.

## **2. Определување на субпопулации на Т лимфоцити (ЦД4, ЦД8 и НК-ЦД16) во периферна крв**

На 50 микролитри лимфоцитна суспензија (5000 ли/мм<sup>3</sup>) се додава 5 митролитри моноклонално антитело и по инкубација од 30 минути 4/с. се пере со ФП за 7 минути/1500 вртења на 4с. супернантатот се отфрла и на лимфоцитниот талог се додава 5 микролитри антитела маркирани со флуорохром. Се промешува и инкубира 30 мин. на 4с. во темно па повторно се пере со истиот пудер под исти услови. Се отфрла супернатанотот, а клеточниот талог се промешува и поставува со предметно стакло и чита со флуоресцентен микроскоп (веднаш, по повраќање траен препарат по 4 или 18 часа до 7 дена). Се бројат вкупните клетки и флуоресцентните во со-однос, па се добива процент на соодветните ЦД маркери. Нормалните вредности за ЦД3 = 46 - 70%, ЦД4 = 30 - 46% и ЦД8 = 18 - 30%.

## **3. Определување на лимфобластната активност**

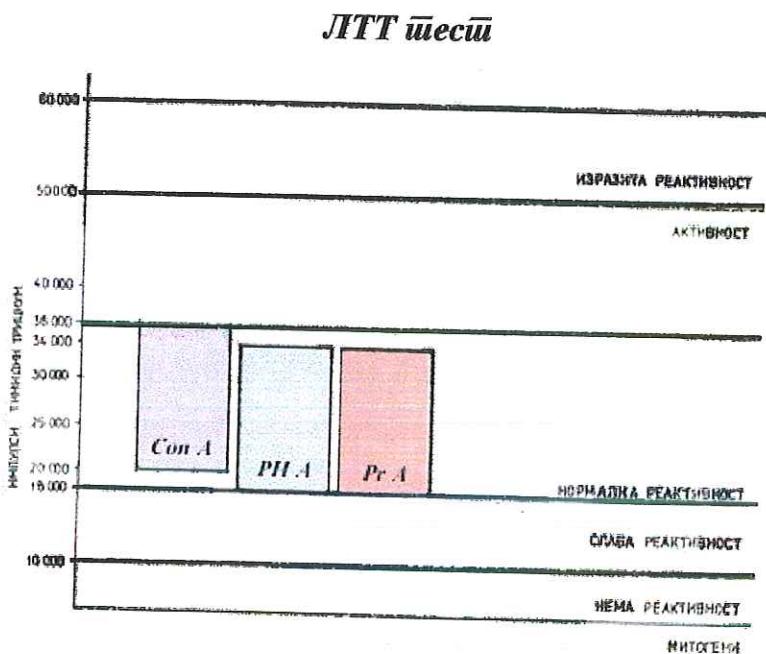
Определување на активноста на лимфоцитите со употреба на поликлонални митогени супстанции: фитохемаглутинин, конкавалин и протеин А-стафилокока, т.е. ЛТГ-тест за проценка на имунореактивноста на пациентот кој се изведува ин витро. Степенот на реактивноста е еквивалентен на ново синтезираната ДНА која се мери

со инкорпорација на радиоактивен тимидин на крајот на инкубацијата. Степенот на лимфоцитна стимулација може да се мери било со определување процентот на бластни клетки во култура или со мерење количеството на радиоактивниот аналог вграден во новосинтетизираната ДНК. Покажано е дека митогениот одговор ин витро има приближна корелација со состојбите ин виво. Резултатите се изразуваат во срш (импулси во минута) и се споредуваат со негативната контрола (индекс на стимулација) или со резултатите од контролната група на здрави лица (референтни вредности). За тестот е потребен следниот материјал и опрема: периферна крв, фитохемаглутинин, конкавалин A(Con A) протеин A(PrA), триозил, фикол (алтернативно лимфопреп), ткивен медиум со антибиотици, фетален телешки серум или АБ серум,  $^{3}\text{H}$ - timidin, стерилни пластични епруветки, инкубатор со 5%  $\text{CO}_2$  филтер хартија (Vatman 3MM), солен фосфатен пuffer, хлороформ, 5% трихлор оцетна киселина, сцинтилирачки раствор, сцинтилирачки шишенца, течен сцинтилирачки бројач, хепарин, микротитарски плочи со рамно дно, Хамилтонов шприц, машина за жнеене клетки (харвестирање клетки). Сите постапки се изведуваат во стерилни услови во стерилна комора.

Изведување на тестот:

1. се вадат 10 мл венска крв со венепункција во хепаринизирана епруветка или во пластичен шприц со додаток на 50 ИЕ хепарин.
2. во стерилни пластични епруветки се поставува тестот во триплיקат според протоколот даден на табела
3. епруветките се мешаат и се инкубираат во инкубатор на  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  во 5%  $\text{CO}_2$  во траење од 72 часови. 4. четири часа пред жнењето клетки се додаваат по 0.1 mL  $^{3}\text{H}$  timidin (0.4 микрокири) во стерилен воден раствор.

4. клетките се ставаат на филтер врз вакуум систем. Се става по 2.0 мл обична вода(за да се хемолизираат еритроцитите), потоа се става по 2.0 mL 5% трихлор оцетна киселина и се плакнат со 10 мл обична вода. Филтрите се ставаат во шипенца за броење радиоактивност и се сушат преку ноќ на 50 C°. Се додаваат 10 мл сцинтилирачки раствор за суви примероци, се мешаат и се брои радиоактивноста во течен сцинтилирачки бројач.
5. Резултатите од броењето се исказуваат во импулси во минута ИВМ. Прво се пресметува средна вредност од трипликатите. Пресметувањето се врши на два начина: со едноставно прикажување на радиоактивностите на нестимулираните и стимулираните клетки, но и со пресметување на индекс на стимулација. Добиените вредности се компарираат со наодите кај контролната група од здрави лица и се проценува видот на реактивност спрема секој митоген, како слаба, нормална, зголемена и изразито зголемена. Нормална реактивност на сите употребени митогени реагенси се движи од 18.000 до 36.000, зголемена до 50.000 импулси, над таа вредност е изразито зголемена, а под 18.000 е слаба реактивност на бластното трансформирање на лимфоцитите



Сите добиени резултати од нашите испитувања од имуната претрага кај испитуваната група се споредувани со:

- контролната група
- како и меѓу себе пред и после терапевтскиот третман.

Контролната група ја сочинуваат 25 здрави лица на возраст од 10 до 24 години проследени на Клиниката за болести на устата и пародонтот кај кои после анамнезата и клиничкиот пародонтолошки преглед не е утврдено присуство на пародонтално заболување.

#### 4. Статистичка обработка на податоците

Сите добиени податоци се статистички обработени, преку примена на студентовиот “t“-тест за сигнификантност на разликите на вредностите. Податоците (за вредностите на Т (ЦД3) ЦД4, ЦД8, ЦД16 и Б лимфоцитите ЦД19 и ЦД20, како и вредностите за стимулација со митогени, а и вредностите од пародонтолошкиот наод) се споредувани со контролните, како и меѓусебно. За овие вредности и од контролната и од испитуваните групи е пресметувана средната аритметичка големина

(X), стандардната девијација (Sd) и стандардната грешка (Se) по следните формули:

$$X = \frac{\sum a}{n}$$

каде:

a - поединечни резултати,

n - бројот на случаите во секоја група и

X - средна големина т.е. величина.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$$

каде:

d - ја означува разликата помеѓу поединечните резултати и средната вредност,

$\sum d^2$  - го означува збирот на разликите помеѓу поединечните резултати и средната вредност,

SD - стандардна девијација.

$$Se = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

каде:

SD - стандардна девијација,

n - број на поединечните случаи во секоја група и

Se - стандардна грешка

Сигнификантноста на разликите на вредностите е одредувана преку Студентовата t-дистрибуција, а соодветната "t" вредност е пресметувана по формулата:

$$t = \frac{X_1 - X_2}{SDX_1 - X_2}$$

$$SDX_1 - X_2 = \sqrt{\frac{n_1 SD_1^2 + n_2 SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}$$

каде:

$X_1$  - средна аритметичка големина на една група,

$X_2$  - средна аритметичка големина на втората група,

$SD_1$  - стандардна девијација на една група,

$SD_2$  - стандардна девијација на втората група,

$n_1$  - вкупен број на индивидуални големини на едната група,

$n_2$  - вкупен број на индивидуални големини на втората група

Добиените "t" вредности, во зависност од бројот на степени на слобода (df), која се пресметува по формулата:  $df = n_1 + n_2 - 2$ , се споредувани со вредностите за "t" дадени во Appendix V од книгата на Croxton (1963) за разликите на вредностите помеѓу испитуваните групи (0,90 - 0,001), при што за степенот на сигнifikантност се користени додатни статистички симболи (0- несигнifikантна, • - слабо сигнifikантна, \* - умерено сигнifikантна, \*\* - високо сигнifikантна, \*\*\* - многу високо сигнifikантна разлика на вредностите).

За статистичката обработка на податоците користени се методите според Johnson Norman (43) и Fred Leone (1964) и Bujsas Z (6)

## **РЕЗУЛТАТИ**

---

## РЕЗУЛТАТИ

---

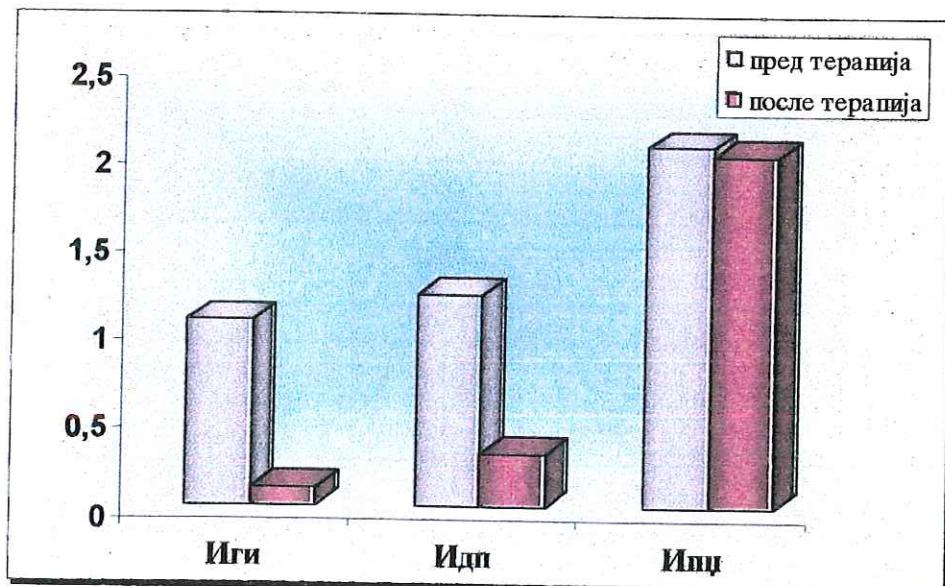
На табелите и графиконите кои следат презентирани се индексните вредности на гингивална инфламација, денталниот плак и пародонталните џепови кај сите три подгрупи на пациенти пред и после конзервативен пародонтолошки третман. Исто така презентирани се средните големини на Т(ЦД3) и Б лимфоцитите, како и средните големини на субпопулациите на Т клетките ЦД4, ЦД 8 и ЦД 16 како и на Б лимфоцитите ЦД 19 и ЦД 20 во периферна крв кај контролната и кај испитуваната група и тоа во два наврата пред и после спроведена пародонтална терапија. Презентирани се и вредностите на ЛТТ - тестот кај испитуваната група која е поделена на три подгрупи (пубертетска пародонтопатија, јувенилна пародонтопатија и рапидна пародонтопатија) и контролната група и тоа пред терапија и посттераписки се компарирани со контролната група.

На табела број 1 прикажани се вредностите за индексот на гингивална инфламација, индексот на дентален плак и индексот на пародонтален џеп кај пациенти со пубертетска пародонтопатија пред и после конзервативниот третман. Од индексот на гингивална инфламација кој пред терапија изнесува 1.05, а после терапија е 0.1 и од направената статистичка анализа со помош на t студентовата дистрибуција добиена е високо сигнификантна статистичка значајност. Од направената статистичката анализа помеѓу индексот на дентален плак кој пред терапија изнесува 1.20 а после терапија драстично се намалува на 0.30 добиена е висока статистичка значајност на разликите. Индексот на пародонталниот џеп кој за пубертетска пародонтопатија изнесува 2.05 пред конзервативниот третман, а за истата група после терапија е 2.00 што значи покажува сосема мало намалување кое резултира во статистички несигнификантна разлика помеѓу двата индекса ( $p < 0.9$ ).

**Табела1. Приказ на индексните вредности на гингивална инфламација, дентален плак и пародонтални цепови кај пациентите со пуберитетска пародонтална шестија пред и посle тераписки**

n=20	пред терапија			после терапија		
	Иги	Идп	Ипц	Иги	Идп	Ипц
χ	1,05	1,20	2,05	0,10	0,30	2,00
Sd	0,59	0,82	1,15	0,50	0,60	1,05
Se	0,13	0,18	0,26	0,11	0,13	0,23
t				13,22	7,02	0,46
p<				0,001***	0,001***	0,900

### Графички приказ



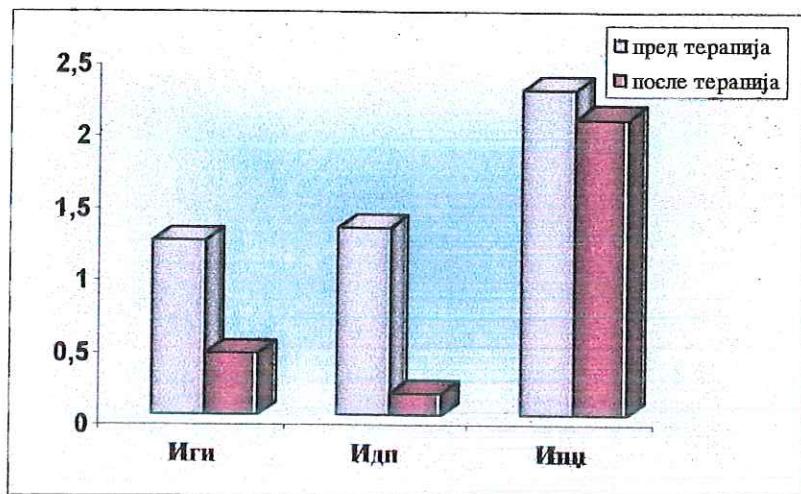
На табела број 2 прикажани се вредностите за индексот на гингивална инфламација, индексот на дентален плак и индексот на длабочина на пародонтален цеп кај пациенти со јувенилна пародонтопатија пред и посle спроведената пародонтолошка тераписка постапка. Кај оваа

група индексот на гингивална инфламација пред терапија инесува 1.75, а после третманот се намалил на 0.42 од кои вредности е условена и висока статистичка значајност на разликите ( $p<0.001$ ). Индексот на дентален плак кај оваа група испитаници изнесува 1.30 пред терапија, додека после спроведениот третман опаднал на 0.15 откаде направената статистичка анализа на овие средни индексни вредности резултира со значајна статистичка разлика ( $p<0.001$ ). Индексот на пародонталниот цеп кај пациенти со јувенилна пародонтопатија изнесува 2.25, а после терапија е 2.05 што не резултира во некоја статистичка значајност ( $p<0.8$ ).

**Табела 2. Приказ на индексните вредности на гингивална инфламација, дентален плак и пародонтални цепови кај пациентите со јувенилна пародонтопатија пред и по суштераписки**

n=20	пред терапија			после терапија		
	Иги	Идп	Ипц	Иги	Идп	Ипц
χ	1,20	1,30	2,25	0,42	0,15	2,05
Sd	0,82	0,72	0,64	0,55	0,57	1,15
Se	0,18	0,17	0,14	0,13	0,14	0,26
T				5,59	11,40	0,91
p<				<b>0,001***</b>	<b>0,001***</b>	<b>0,900</b>

### Графички јриказ

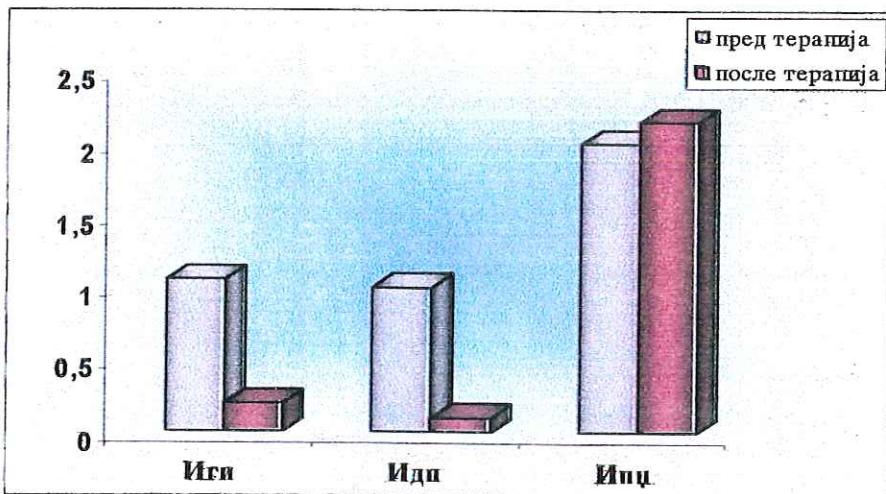


На табела број 3 прикажани се вредностите за индексот на гингивална инфламација, индексот на дентален плак и индексот на длабочината на пародонталниот цеп кај пациенти со рапидно-прогресивна пародонтопатија. Кај оваа група индексот на гингивална инфламација пред терапија изнесувал 1.5, а после третманот се намалил на 0.20 од кои вредности е условена и висока статистичка значајност на разликите ( $p < 0.001$ ). Индексот на дентален плак кај оваа група на испитаници има средни вредност од 1.0 пред терапија а после направениот третман се намалува на 0.1 што резултира во висока статистичка сигнификантност за двете средни вредности. Индексот на пародонтален цеп кај пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија пред терапија изнесува 2.35, а после терапија изнесува 2.05 што не покажува статистички значајна разлика ( $p < 0.3$ ).

**Табела 3. Приказ на индексните вредности на гингивална инфламација, дентален плак и пародонтални цепови кај ачените со рапидно прогресивна пародонтопатија пред и пост тераписки**

n=20	пред терапија			после терапија		
	Иги	Идп	Ипц	Иги	Идп	Ипц
χ	1,05	1,00	2,00	0,20	0,10	2,15
Sd	0,60	0,70	1,10	0,60	0,45	0,81
Se	0,15	0,18	0,28	0,15	0,12	0,18
t				12,11	7,32	1,90
p<				0,001***	0,001***	0,300

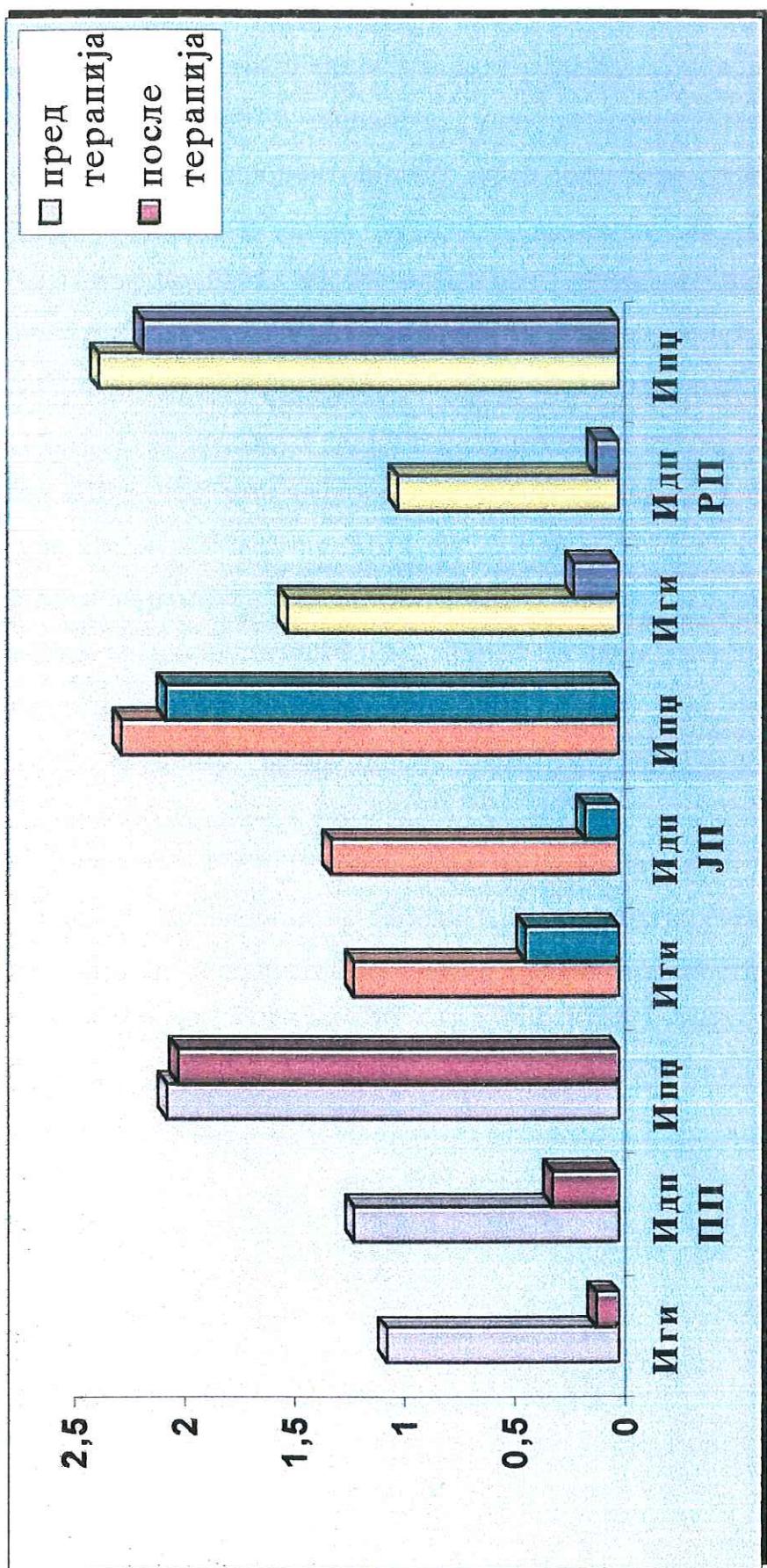
**Графички приказ**



За сите три табели дадени се и графички прикази на наодите, а сумарен приказ е даден на табела и графикон број 4. Од оваа табела може да се види дека вредностите за гингивална инфламација и дентален плак кај сите испитувани клинички форми на пародонтопатија се намалуваат после спроведената терапија. За разлика од нив средната индексна вредност за длабочината на пародонталниот цеп и кај пубертетската и кај јувенилната и кај рапидно прогресивната пародонтопатија не се намалува после спроведениот конзервативен пародонтолошки третман.

**Табела 4.** Сумарен приказ на индексните средности на гинекозата инфламација, деничален илак и јародониталини членови кај пацентите со юбертиетска јародонитоцитна јувенилна јародонитоцитна пропресиона јародонитоцитна

*Графички юриказ на индексните вредности на гинекална инфламација, денитален јак и пародонитални цепови кај пациенти со III, ЈIII, иРП, иРП, пред и после терапија*



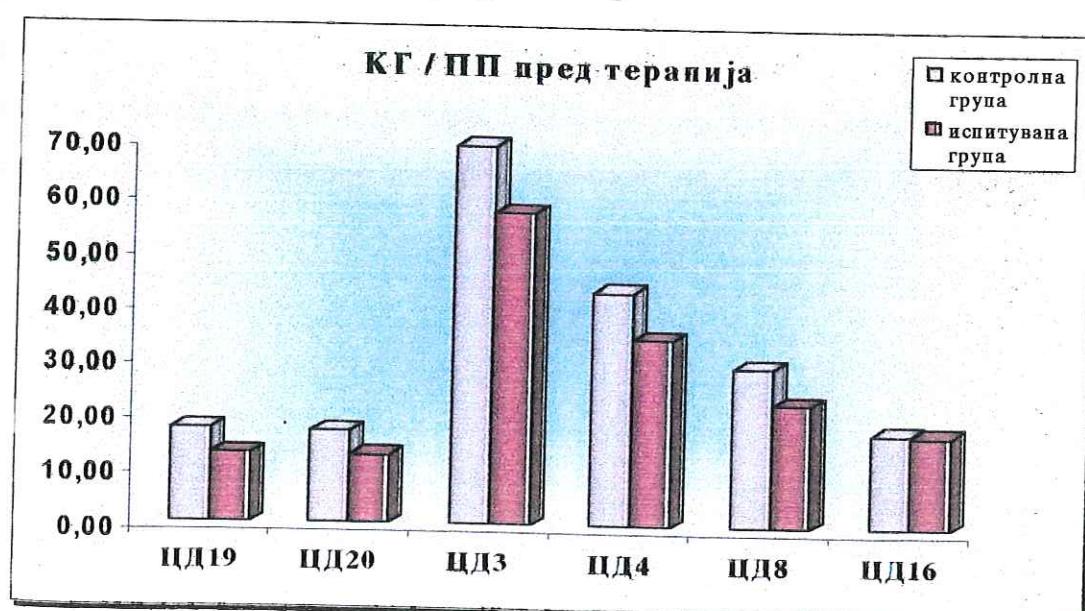
На табела 5 претставени се резултатите од вредностите на Т (ЦД 3) и нивните субпопулации ЦД 4, ЦД 8 и ЦД 16 и Б лимфоцитите ЦД 19 и ЦД 20 во периферна циркулација кај контролната група и првата подгрупа од испитаните пациенти, која ја сочинуваат пациенти со пубертетска пародонтопатија пред терапија. Од добиените резултати се гледа дека средната вредност на Т лимфоцитите кај контролната група изнесува 69.16 а кај испитуваната група е намалена и изнесува 57.10. Разликата помеѓу нив е високо сигнификантна.( $p<0.001$ ) Што се однесува до ЦД 4 и ЦД 8 субпопулациите средната вредност кај контролната група изнесува за ЦД 4 42.84 , а за ЦД 8 28.20 кои вредности се повисоки од оние кај испитуваната група кои изнесуваат за ЦД 4 34.30 а за ЦД8 22.60. И кај двата испитувани параметри направената статистичка анализа резултира во висока сигнификантност ( $p< 0,001$ ). На оваа табела прикажани се и резултатите за НК клетките ЦД 16 кои за испитуваната група средната вредност од 16.95 не покажува статистички сигнификантно различни вредности од контролната група чија средна вредност е 17.36. И вредностите на Б лимфоцитите (ЦД 19 и ЦД 20 ) кои се прикажани на табела 1. По статистичката обработка покажуваат сигнификантно намалени средни вредности за испитуваната група и тоа за ЦД 19-12.60, а за ЦД20-12.45 во однос на контролната група каде средната вредност на ЦД19 - е 17.12 а ЦД20 е 16.88.

**Табела 5. Приказ на вредносностите на T, Б и НК клетки и нивните субтотализации во периферна крв кај онцролна група и пациенти со пубершеска пародонталнаја пред терапија**

	контролна група n=25						испитувана група ПП n=20					
	Б кл.		Т кл.			НК	Б кл.		Т кл.			НК
	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16
χ	17,12	16,88	69,16	42,84	29,20	17,36	12,60	12,45	57,10	34,30	22,60	16,95
Sd	3,17	4,97	6,49	10,08	6,85	3,20	4,36	4,77	8,55	10,37	6,96	3,24
Se	0,63	0,99	1,30	2,02	1,37	0,59	3,08	1,07	1,91	2,32	1,56	0,72
t							8,69	7,62	13,03	9,46	10,11	1,31
p<							0,001***	0,001***	0,001***	0,001***	0,001***	0,2

Сите овие испитувани параметри се прикажани на графикон број 5.

### Графички приказ

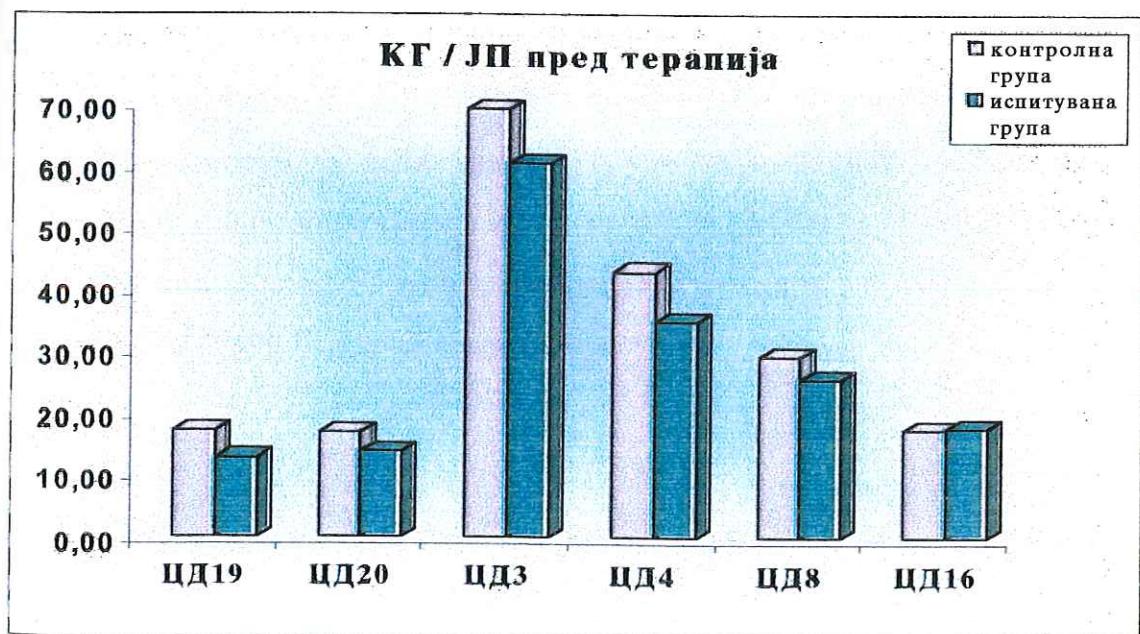


На табела бр. 6 и соодветниот графикон претставени се резултатите од вредностите на Т (ЦД3) и нивните субпопулации ЦД4, ЦД8 и ЦД16 и Б лимфоцитите ЦД19 и ЦД 20 во периферна циркулација кај контролната група и втората подгрупа од испитаните пациенти, која ја сочинуваат пациенти со јувенилна пародонтопатија пред терапија. Од добиените резултати се гледа дека средната вредност на Т(ЦД3) кај контролната група од 69.16 е статистички сигнифинантно повисока во однос на испитуваната група чија средна вредност е 60.40. Што се однесува до ЦД4 и ЦД8 субпопулациите средната вредност кај контролната група изнесува за ЦД4 42.84, а за ЦД8 29.20, додека кај испитуваната група овие вредности се за ЦД4 34.80 а за ЦД8 25.60. И кај двата испитувани параметри направената статистичка анализа резултира во висока сигнификалност ( $p<0,001$ ). На оваа табела прикажани се и резултатите од НК клетките ЦД16 чија средна вредност за испитуваната група од 17.75 не покажува статистички сигнифинантно различни вредности од контролната група чија средна вредност е 17.36. И вредностите на Б-лимфоцитите (ЦД19 и ЦД20) кои се прикажани на табела 6 по статистичката обработка покажуваат сигнафинантно намалени средни вредности за испитуваната група на пациенти со јувенилна пародонтопатија и тоа за ЦД19 12.70, а за ЦД20 13.80, во однос на контролната група каде средната вредност на ЦД19 е 17.12, а за ЦД20 е 16.88.

**Табела 6. Приказ на вредностите на Т, Б и НК клештиште и нивните субпопулации во перифернаата крв кај контролнаата група и испитуваната група со јувенилна пародонитоашија пред терапија**

	контролна група n=25					испитувана група ЈП n=20										
	Б кл.		Т кл.			НК	Б кл.		Т кл.							
	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16				
χ	17,12		16,88		69,16		42,84		29,20		17,36					
Sd	3,17		4,97		6,49		10,08		6,85		2,94					
Se	0,63		0,99		1,30		2,02		1,37		0,59					
t							3,76		5,27		3,99					
p<							<b>0,001</b> ***		<b>0,001</b> ***		<b>0,001</b> ***					
							<b>0,001</b> ***		<b>0,001</b> ***		<b>0,001</b> ***					
											<b>0,400</b>					

### Графички приказ



На табела бр.7 претставени се резултатите од вредностите на Т(ЦД3) и нивните супопулации ЦД4, ЦД8 и ЦД16 и Б лимфоцитите

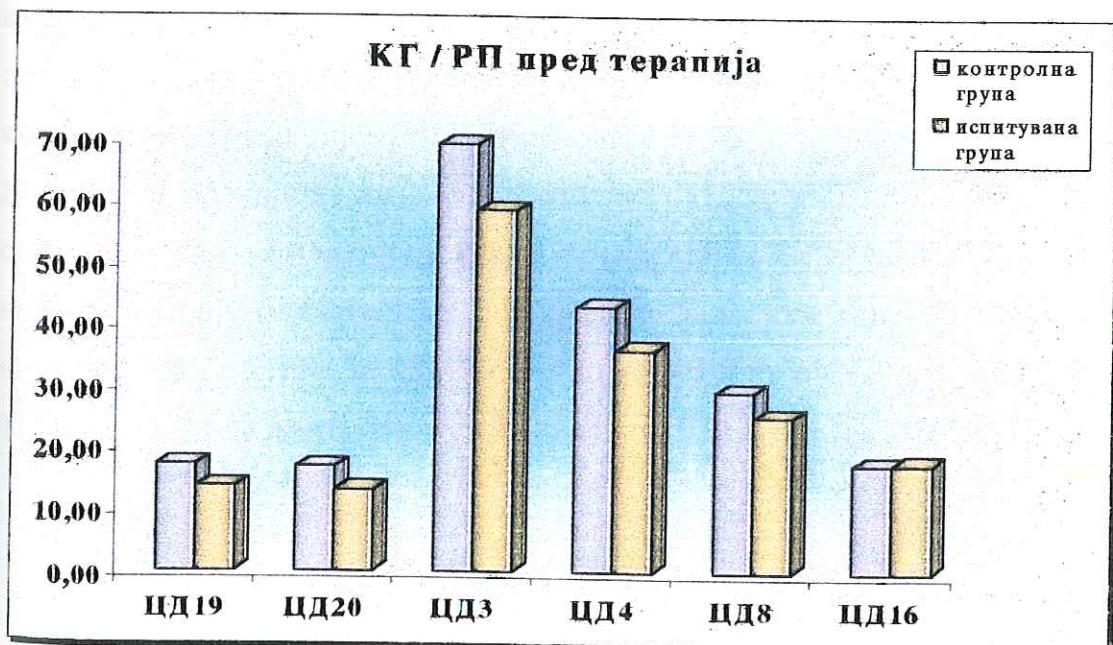
ЦД19 и ЦД20 во периферна циркулација кај контролната група и третата подгрупа од испитаните пациенти која ја сочинуваат пациенти со рапидна пародонтопатија пред конзеративен пародонтолошки третман. Од добиените резултати евидентно е дека средната вредност на T(ЦД3) кај контролната група изнесува 69.16, наспроти испитуваната група каде средната вредност е намалена и изнесува 58.40.. Разликата помеѓу нив е високо сигнификантна ( $p<0,001$ ). Што се однесува до ЦД4 и ЦД8 субпопулациите средната вредност кај контролната група изнесува за ЦД4 42.84 а за ЦД8 29.20 додека кај испитуваната група пациенти со рапидно-прогресивна пародонтопатија вредностите се намалуваат и тоа за ЦД4 35.80, а за ЦД8 24.95. И кај двата испитани параметри направената статистичка анализа резултира во висока сигнификантност ( $p < 0,001$ ).

На оваа табела прикажани се и резултатите од НК клетките ЦД16 чија средна вредност за испитуваната група од 17.50 не покажува статистички сигнификантно различни вредности во споредба со оние од контролната група чија средна вредност е 17.36. Проследените вредностите на В лимфоцитите (ЦД19 и ЦД 20) прикажани на табела 7 по статистичката обработка покажуваат сигнификантно намалени средни вредности за испитуваната група на пациенти со рапидно-прогресивна пародонтопатија и тоа за ЦД19 13.60 а за ЦД20 13.10, во однос на контролната група каде средната вредност за ЦД19 е 17.12, а за ЦД20 е 16.88. Следува и графикон.

**Табела 7. Приказ на вредноситише на Т, Б и НК клејкиши и нивниште субъоулации во јерифернаша крв кај коншролнаша група и испитувана со рацидно прогресивна пародонитоашија пред терапија**

	контролна група n=25						испитувана група РП n=20					
	Б кл.		Т кл.		НК		Б кл.		Т кл.		НК	
	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16
χ	17,12	16,88	69,16	42,84	29,20	17,36	13,60	13,10	58,40	35,80	24,95	17,50
Sd	3,17	4,97	6,49	10,08	6,85	2,94	3,70	6,10	11,29	7,34	7,51	4,05
Se	0,63	0,99	1,30	2,02	1,37	0,59	0,83	1,36	2,52	1,64	1,68	0,90
t							15,75	7,31	6,08	4,02	13,76	0,29
p<							0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,800

### Графички приказ



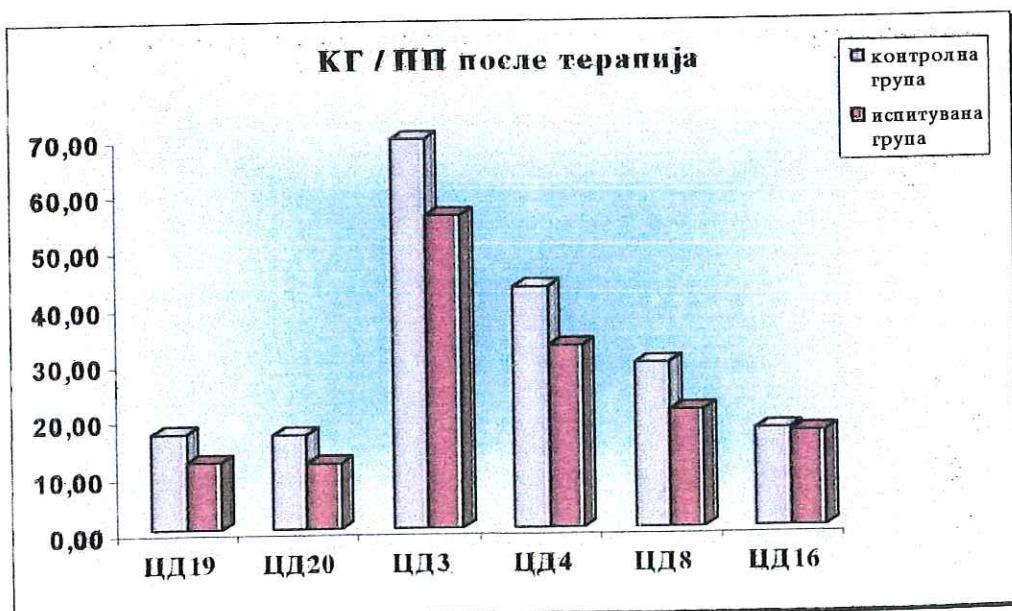
На табела бр.8 и соодветниот графички приказ претставени се резултатите од вредностите на Т(ЦД3) и нивните субпопулации ЦД4, ЦД8 и ЦД16 и Б- лимфоцитите ЦД19 и ЦД20 во периферна крв кај контролната група и првата подгрупа од испитаните пациенти кои ја сочинуваат пациенти со пубертетска пародонтопатија, после конзевативен пародонтален третман. Од добиените резултати се гледа дека средната вредност на Т(ЦД3) лимфоцитите кај испитуваната група изнесува 55.50 и е пониска од средната вредност на контролната група која изнесува Т(ЦД3) е 69.16. Разликата помеѓу нив е високо сигнификантна ( $p<0,001$ ). Средната вредност за ЦД4 од 32.40 кај испитуваната група е значајно сигнификантно помала од контролната група чија средна вредност за ЦД4 е 42.84 и ( $p< 0.001$ ), додека ЦД8 кај испитуваната група со средна вредност од 20.60 е статистички сигнификантно пониско од средната вредност на контролната група која за ЦД8 изнесува 29.20 и статистичката анализа укажува на висока статистичка разлика ( $p<0,001$ ). Прикажани се и резултатите од НК клетките ЦД16 чија средна вредност за испитуваната група од 16.85 не покажува статистички сигнификантно различни вредности од контролната група чија средна вредност е 17.36.

Добиените вредности на В лимфоцитите (ЦД19 и ЦД20) покажуваат сигнификантно намалени ( $p<0,001$ ) вредности за испитуваната група на пациенти со претпубертетска пародонтопатија после терапија во однос на контролата и тоа за ЦД19 средната вредност е 11.85, а за ЦД20 е 11.60 во однос на контролната група каде ЦД19 е 17.12, а ЦД20 е 16.88.

**Табела 8. Приказ на вредноситиите на Т, Б и НК клетки и нивните субопулации во периферната крв кај онкологичната група и пациентите со туберошеска пародонитита после терапија**

	контролна група n=25						испитувана група ПП n=20					
	Б кл.		Т кл.			НК	Б кл.		Т кл.			НК
	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16
χ	17,12	16,88	69,16	42,84	29,20	17,36	11,85	11,60	55,50	32,40	20,60	16,85
Sd	3,17	5,42	6,49	10,08	6,85	2,94	5,82	5,44	10,34	12,87	4,36	3,15
Se	0,63	0,99	1,30	2,02	1,37	0,59	1,30	1,22	2,31	2,88	0,97	0,70
t							5,57	9,69	9,06	8,20	6,67	2,63
p<							0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,020

### Графички приказ

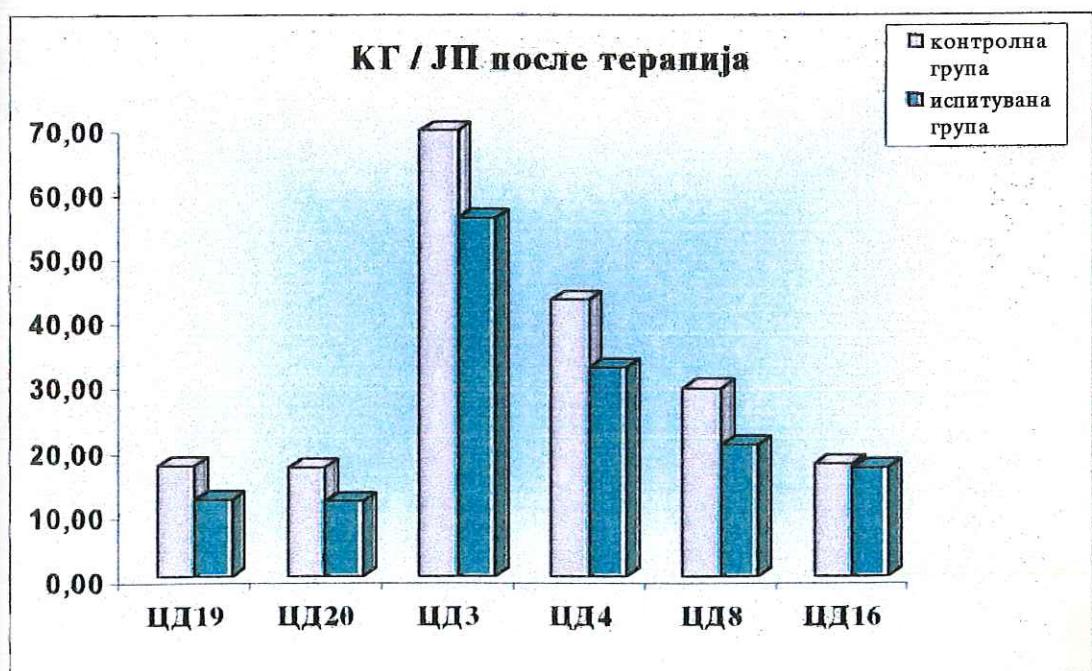


На табела бр. 9 и соодветниот графички приказ претставени се резултатите од вредностите на Т(ЦД3) и нивните субпопулации ЦД4, ЦД8 и ЦД16, како и на Б лимфоцитите ЦД19 и ЦД20 во периферна циркулација кај контролната група и втората подгрупа од испитаните пациенти, која ја сочинуваат пациенти со јувенилна пародонтопатија, после применетата конзервативна пародонтолошка терапија. Од добиените резултати се гледа дека средната вредност на Т(ЦД3) кај контролната група изнесува 69.16, а кај испитуваната група е намалено и изнесува 56.00. Средната вредност кај испитуваната група за ЦД4 изнесува 32.50, а за ЦД8 - 24.10 што е пониско од средните вредности на контролната група за ЦД4-42.84 а за ЦД8-29.20. Прикажани се и резултатите од НК клетките ЦД16 чија средна вредност за испитуваната група е 17,70 и е повисока во однос на контролата чија средна вредност изнесува ЦД16 е 17.36. Од оваа табела евидентен е падот и на Б-лимфоцитите кај испитуваната група која за ЦД19 изнесува 11.90 а за ЦД20 е 12.40. Кај сите споредни средни вредности во оваа табела постои статистичка значајност на резултатите, со исклучок за НК разликата не е сигнификантна и изнесува (0,90).

**Табела 9. Приказ на вредностите на Т, Б и НК клештире и нивните субпопулации во периферна крв кај контролна група и пациенти со јувенилна артритиза посттерапија**

	контролна група n=25						испитувана група ЈП n=20					
	Б кл.		Т кл.			НК	Б кл.		Т кл.			НК
	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16
χ	17,12	16,88	69,16	42,84	29,20	17,36	11,90	12,40	56,00	32,50	24,10	17,70
Sd	3,17	4,97	3,49	10,08	6,85	2,94	5,64	5,60	7,98	11,75	5,05	3,69
Se	0,63	0,99	1,30	2,02	1,37	0,59	1,26	1,25	1,78	2,63	1,13	0,82
t							5,82	29,69	9,24	15,24	4,33	1,00
p<							0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,30

### Графички приказ



На табела бр. 10 претставени се резултатите од вредностите на Т(ЦД3) и нивните субпопулации ЦД4, ЦД8 и ЦД16 и Б лимфоцитите ЦД19 и ЦД20 во периферна циркулација кај контролната група и третата подгрупа од

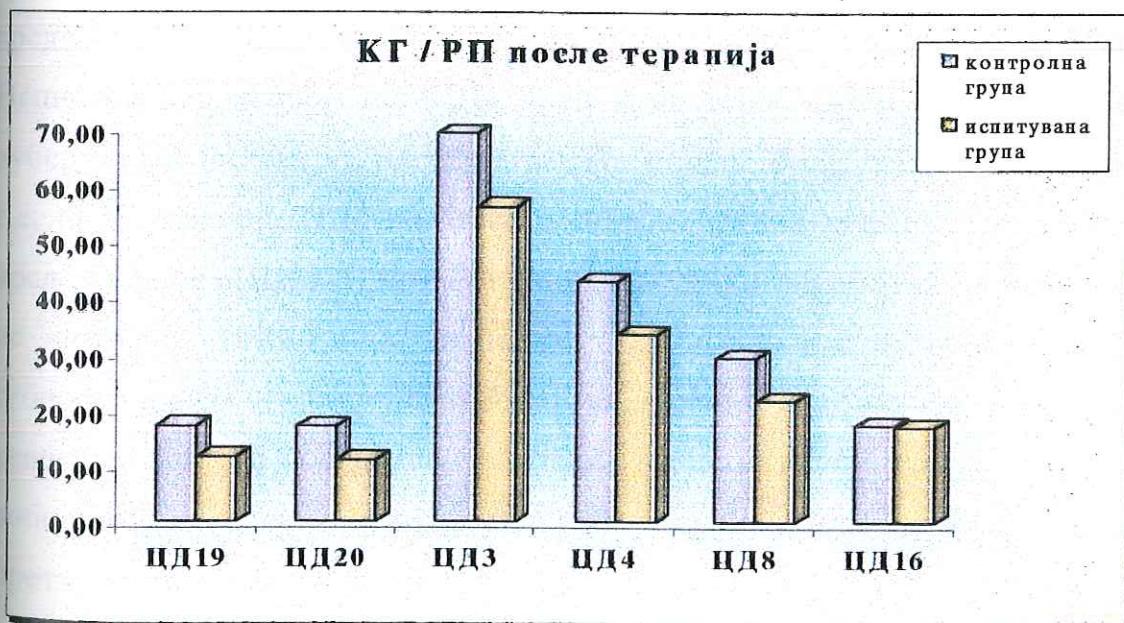
испитаните пациенти кои ја сочинуваат пациенти со рапидно - прогресивна пародонтопатија после применетата терапија. Од добиените резултати се гледа дека средната вредност за Т(ЦД3) кај испитуваната група е намалена и изнесува 56.10, а исто се намалени и вредностите за ЦД4 и изнесуваат 33.30 и за ЦД8 кои изнесуваат 21.70. После статистичката обработка помеѓу добиените средни вредности на контролната група најдени се статистички сигнификантни намалувања во однос на контролната група каде вредноста за Т(ЦД3) е 69.16 а за ЦД4 42.84 и за ЦД8 29.20 Прикажаните резултати од НК клетките ЦД16 чија средна вредност за испитуваната група е 17.05 е пониска од средната вредност на контролната група која изнесува ЦД16 е 17.36 така што разликата помеѓу средните вредности не покажува статистичка значајност на разликите .

Од оваа табела евидентен е и порастот на Б-лимфоцитите кај испитуваната група која за ЦД19 изнесува 11.60, а за ЦД20 11.00 што резултира во висока статистичка сигнификантност ( $p<0,001$ ) споредено со средните вредности од контролната група која за ЦД19 е 17.12 , а за ЦД20 е 16.88.

**Табела 10. Приказ на вредностите на Т, Б и НК клетки и нивните субпопулации во периферна крв кај контролна група и пациенти со рапидно прогресивна пародонтална болеста посттерапија**

контролна група n=25								испитувана група РП n=20								
Б кл.		Т кл.				НК		Б кл.		Т кл.				НК		
ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	
χ	17,12	16,88	69,16	42,84	29,20	17,36	11,60	11,00	56,10	33,30	21,70	17,05				
Sd	3,17	4,97	6,49	10,08	6,85	2,94	5,57	3,92	10,31	12,25	4,69	2,95				
Se	0,63	0,99	1,30	2,02	1,37	0,59	1,24	0,88	2,31	2,74	1,05	0,66				
t								6,28	7,30	8,71	9,73	6,06	1,04			
p<										0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,001 ***	0,30	

### Графички приказ



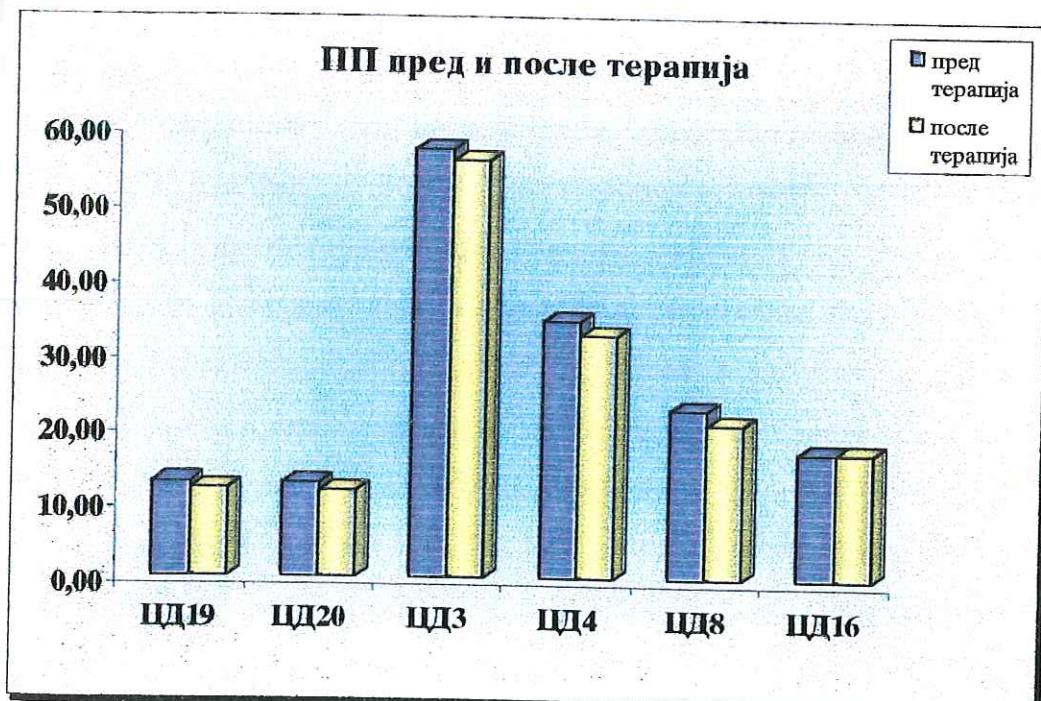
На табела и графикон бр.11 прикажани се вредностите на Б и Т кл. и нивните субпопулации како и на НК клетки кај пациенти со пубертетска пародонтопатија пред и после спроведената конзервативна терапија. Од табеларниот и графички приказ може да се забележи дека вредностите

на ЦД19 кл. кај пациенти со пубертетска клиничка форма на пародонтопатија пред терапија изнесуваат 12,60. Кај истата таа група на пациенти измерените вредности со употреба на моноклонални антитела, после спроведената терапија укажуваат на лесно опагање на вредностите т.е. средните вредности на ЦД19 изнесуваат 11,85. Врз база на направената статистичка анализа, со употреба на студентовата т дистрибуција се докажа несигнификантна разлика помеѓу овие две испитувани групи. пред и после терапискиот третман. Што се однесува до ЦД20 клетките кај истата оваа клиничка форма пред терапија. покажа средни вредности од 12,45 наспроти добиените средените вредности посттераписки каде вредноста е 11,60. Заради близките средни вредности статистичката анализа укажа на апсолутно несигнификантни разлики помеѓу испитуваните групи и после терапија. Испитуваните Т(ЦД3) лимфоцити пред терапија кај овој тип пародонтопатија, покажа средна вредност 57,10, а после терапија вредностите за ЦД3 лесно опаднале па се добиени вредности од 55,50. Испитуваните хелпер кл. ЦД4 пред и посттераписки кај пациенти со пубертетска форма на пародонталната болест биле релативно близки т.е. пред терапија ЦД4 клетките покажаа средна вредност од 34,30, а после терапија 32,40. Применетата статистичка обработка на податоци не покажа статистичка значајност за добиените резултати. ЦД8 субпопулациите (килер /супресор) идентично како и кај хелперите евидентирани се релативно близки вредности т.е. пред терапија добиените вредности се од 22,60 а после терапија 20,80 итука како и кај претходната субпопулација ЦД4, не постои сигнификантна разлика на вредностите на испитуваната група пред и после терапија. Средните добиени вредности на ЦД16 клетките пред и после терапија се скоро идентични. Пред терапија се 16,95 а после терапија 16,85. Статистичката обработка на податоците не покажа сигнификантна разлика помеѓу средните вредности на добиените резултати.

**Табела 11. Приказ на вредносностите на T, Б и НК клешици и нивните субъектуации во периферна крв кај пациенти со юбершеска пародонтија пред и после терапија**

	n=20 пред терапија						n=20 после терапија					
	Б кл.		Т кл.			НК	Б кл.		Т кл.			НК
	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16
χ <sup>2</sup>	12,60	12,45	57,10	34,30	22,60	16,95	11,85	11,60	55,50	32,40	20,60	16,85
Sd	4,35	4,77	8,55	10,37	6,96	3,24	5,82	5,44	10,34	12,87	4,36	3,15
Se	3,08	1,07	1,91	2,32	1,56	0,72	1,30	1,22	2,31	2,88	0,97	0,70
t							0,85	1,42	1,20	1,09	1,61	0,59
p<							0,400	0,200	0,250	0,100	0,100	0,400

### Графички приказ



На табеларниот и графичкиот приказ број 12 прикажани се вредностите на Т и Б клетките и нивните субпопулации како и на НК клетките во периферна крв кај пациенти со јувенилна пародонтопатија пред и после спроведената конзервативна терапија. Од табеларниот и графичкиот приказ може да се забележи дека вредностите на ЦД19 клетките кај пациенти со јувенилна пародонтопатија пред терапија изнесува 12.70. Кај истата таа група на пациенти измерените вредности после спроведената конзервативна терапија укажуваат на лесно намалување на вредностите така средната вредност за ЦД19 е 11.90. Врз база на направената статистичка анализа со употреба на т студентовата дистрибуција се докажа несигнификантна разлика помеѓу овие две групи испитувани пред и после третман. Што се однесува до ЦД20 клетките кај истата клиничка форма пред терапија покажа средна вредност од 13.80 наспроти средната вредност посттераписки која изнесува 12.40. Заради близките средни вредности статистичката анализа укажа на абсолютна несигнификантност во разликите на испитуваната група пред и после терапија. Испитуваните Т(ЦД3) маркери пред терапија покажаа средна вредност од 60.40 а после терапија вредностите за Т(ЦД3) лесно опаднале па се добиени вредности од 56.00. Испитуваните хелперни клетки ЦД4 пред и после терапија кај пациенти со јувенилна форма на пародонтопатија биле релативно блиски. ЦД4 клетките покажаа средна вредност од 34.80, а после терапија 32.50. Применетата статистичка обработка на податоците не покажа статистичка значајност на добиените резултати. Идентично како и кај хелперните клетки и за ЦД8 евидентирани се релативно блиски вредности т.е. пред терапија. одредени се вредности од 25,60, а после терапија 24,10 и тука како и кај претходните не постои сигнификантност на разликите на вредностите на испитуваните групи пред и после терапија. Средните добиени вредности на ЦД16 кл. пред и после терапија се скоро идентични т.е. пред терапија се 17,75 а после

17,70. Направената статистичка анализа и тука укажа на статистичка несигнификантност на разликите на вредностите.

*Табела 12. Приказ на вредноситиште на Т, Б и НК клешкиште и нивниште субјектуации во перифернаша крв кај пациентиште со јувенилна пародонтоза пред и посle терапија*

	n=20 пред терапија						n=20 посle терапија					
	Б кл.		Т кл.			НК	Б кл.		Т кл.			НК
	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16
χ	12,70	13,80	60,40	34,80	25,60	17,75	11,90	12,40	56,00	32,50	24,10	17,70
Sd	5,75	4,76	12,96	12,86	6,73	3,97	5,64	5,60	7,98	11,75	5,05	3,69
Se	1,51	1,07	2,90	2,88	1,51	0,89	1,26	1,25	1,78	2,63	1,13	0,82
t							0,94	2,07	1,88	1,92	1,47	0,15
p<							0,300	0,020	0,100	0,100	0,200	0,900

### Графички приказ



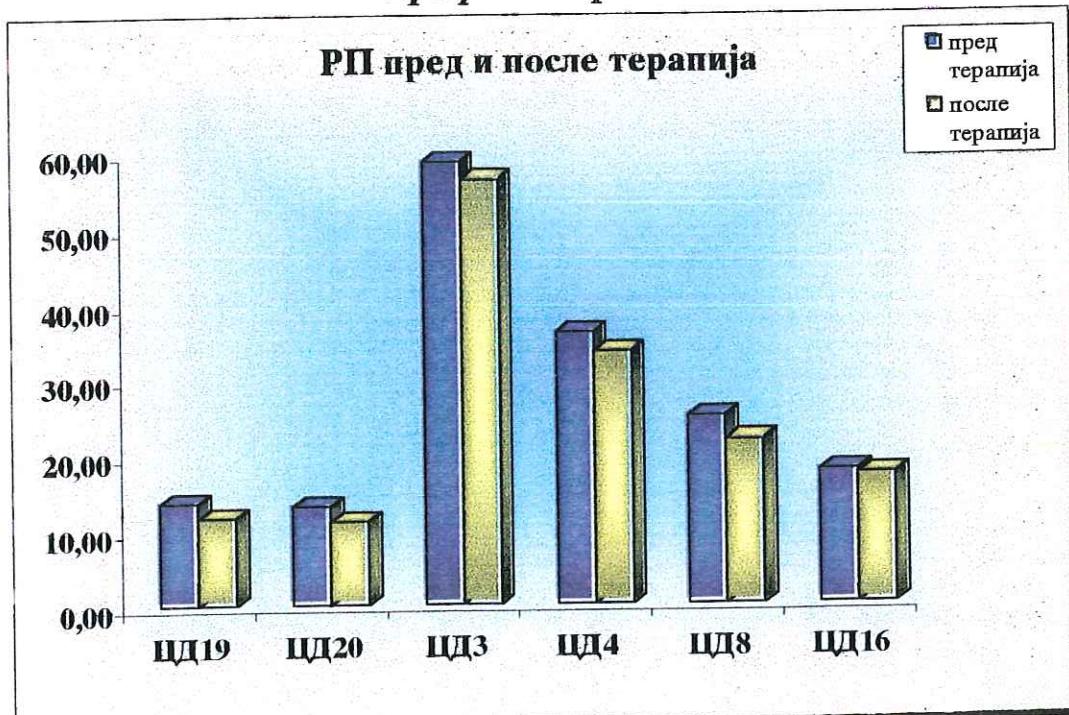
На табела бр.13 прикажани се вредностите на Т(ЦД3) и нивните субпопулации ЦД4, ЦД8 и ЦД16 и Б лимфоцитите. ЦД19 и ЦД20 во периферна циркулација кај испитуваната група на пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија пред и после терапија. Од добиените резултати се гледа дека средната вредност на Т(ЦД3) кај испитуваната група пред терапија изнесува 58,40 а после терапија изнесува 56,10 што после направената статистичка анализа покажува статистичка несигнификантност. Што се однесува до ЦД4 субпопулацијата средната вредност кај испитаната група пациенти пред терапија изнесува 35.80, а после терапија 33,30 и направената статистичка анализа укажува дека нема статистичка сигнификантност( $p<0.8$ ). Вредностите за ЦД8 субпопулациите(килер /супресор) идентично како и кај хелперите се релативно близки пред терапија 24.95 а после терапија средната вредност изнесува 21.70 и нема статистички значајна разлика. Средните добиени вредности на ЦД19 клетките кај пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија пред терапија изнесува 13.60. Кај истата таа група на пациенти измерените вредности со употреба на моноклонални антитела после спроведената терапија укажуваат на лесно намалени вредности те средните вредности за ЦД19 изнесуваат 11.60. Врз база на направената статистичка анализа се покажа несигнификантна разлика помеѓу испитуваната трета подгрупа пред и после терапискиот третман. Што се однесува до ЦД20 пред терапија средната вредност изнесува 13.10 наспроти одредените вредности посттераписки каде вредноста е 11.00. Заради близките средни вредности статистичката анализа укажа на апсолутно несигнификантни разлики помеѓу испитуваната група пред и после терапија. Средните добиени вредности на ЦД16 клетките пред и после терапија се скоро идентични пред терапија се 17.509 а после терапија се 17.05. Направената статистичка анализа укажа на несигнификантност на разликите на

вредностите. Соодветните вредности се прикажани и на графичкиот приказ.

**Табела 13. Приказ на вредноситиште на Т, Б и НК клештиште и нивниште субопулации во периферна крв кај пациентиште со рашидно прогресивна пародонтија пред и после терапија**

	n=20 пред терапија						n=20 после терапија					
	Б кл.		Т кл.		НК		Б кл.		Т кл.		НК	
	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16	ЦД19	ЦД20	ЦД3	ЦД4	ЦД8	ЦД16
χ	13,6	13,1	58,4	35,8	24,95	17,5	11,6	11,0	56,1	33,3	21,7	17,05
Sd	3,70	6,10	11,29	7,34	7,51	4,05	5,57	3,92	10,31	12,25	4,69	2,95
Se	0,83	1,36	2,52	1,64	1,68	0,9	1,24	0,88	2,31	2,74	1,05	0,66
t							2,10	1,96	2,18	1,11	2,42	0,71
p<							0,05	0,10	0,05	0,25	0,025	0,40

### Графички приказ

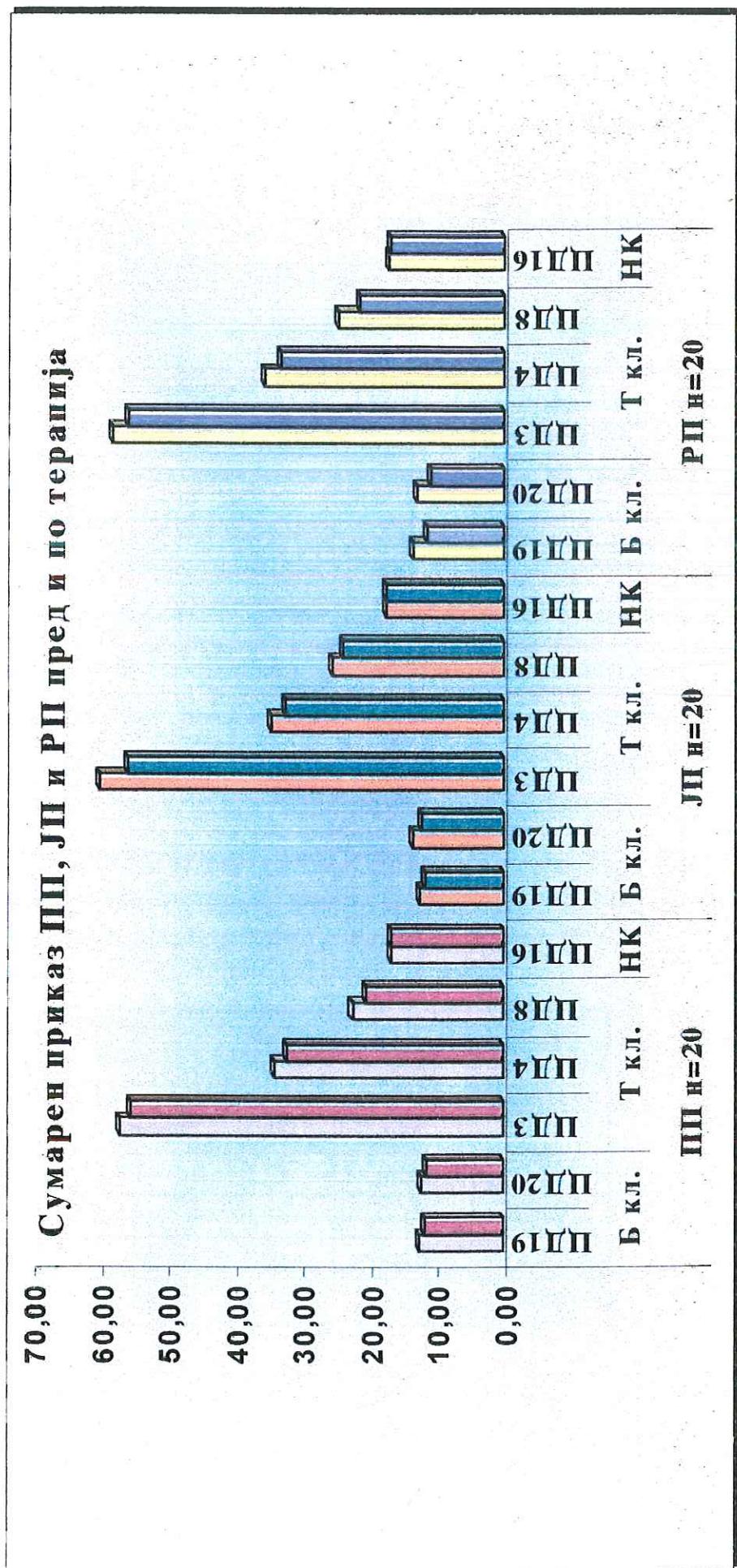


На табела бр.14 и соодветниот графикон прикажани се сумарно вредностите на Т (ЦД3) лимфоцитите и нивните субпопулации ЦД4 и ЦД8, Б лимфоцитите ЦД19, ЦД20 како и НК клетките ЦД16 кај испитаните пациенти поделени на три групи од кои првата група со пубертетска парадонтопатија, втората група со јувенилна пародонтопатија и третата група со рапидно прогресивна парадонтопатија пред и после направениот конзервативен третман. Од направената споредба на секоја соодветна вредност и нивната статистичка обработка добиена е несигнификантност за сите испитувани вредности.

*Табела 14. Приказ на средносаниште на Т, Б и НК клешкише и нивниште субгошулации во периферната крв кај сите испитувани групи пред и после терапија*

		после терапија						
		НК	ЦД16	17,05	2,95	0,66	0,71	0,400
РП n=20	Т кл.		ЦД8	21,70	4,69	1,05	2,42	0,025
	ЦД4	33,30	12,25	2,74	1,11	0,250		
	ЦД3	56,10	10,31	2,31	2,18	0,050		
	ЦД20	11,00	3,92	0,88	1,96	0,100		
	Б кл.	ЦД19	11,60	5,57	1,24	2,10	0,050	
		НК	ЦД16	17,70	3,69	0,82	0,15	0,900
ЈП n=20	Т кл.	ЦД8	24,10	5,05	1,13	1,47	0,200	
		ЦД4	32,50	11,75	2,63	1,92	0,100	
		ЦД3	56,00	7,98	1,78	1,88	0,100	
		ЦД20	12,40	5,60	1,25	2,07	0,020	
	Б кл.	ЦД19	11,90	5,64	1,26	0,94	0,300	
		НК	ЦД16	16,85	3,15	0,70	0,59	0,400
ПП n=20	Т кл.	ЦД8	20,60	4,36	0,97	1,61	0,100	
		ЦД4	32,40	12,87	2,88	1,09	0,100	
		ЦД3	55,50	10,34	2,31	1,20	0,250	
		ЦД20	11,60	5,44	1,22	1,42	0,200	
	Б кл.	ЦД19	11,85	5,82	1,30	0,85	0,400	
		НК	ЦД16	17,50	4,05	0,90		
РП n=20	Т кл.	ЦД8	24,95	7,51	1,68			
		ЦД4	35,80	7,34	1,64			
		ЦД3	58,40	11,29	2,52			
		ЦД20	13,10	6,10	1,36			
	Б кл.	ЦД19	13,60	3,70	0,83			
		НК	ЦД16	17,75	3,97	0,89		
ЈП n=20	Т кл.	ЦД8	25,60	6,73	1,51			
		ЦД4	34,80	12,86	2,88			
		ЦД3	60,40	12,96	2,90			
		ЦД20	13,80	4,76	1,07			
	Б кл.	ЦД19	12,70	6,75	1,51			
		НК	ЦД16	16,95	3,24	0,72		
ПП n=20	Т кл.	ЦД8	22,60	6,96	1,56			
		ЦД4	34,30	10,37	2,32			
		ЦД3	57,10	8,55	1,91			
		ЦД20	12,45	4,77	1,07			
	Б кл.	ЦД19	12,60	4,36	3,08			
				z	SD	Se	t	p

*Графички юриказ на вредноситије на  $T$ ,  $B$  и  $HK$  клејките и нивните субјоулации во јавниот промет кога се исполнети условите на табела 1.*

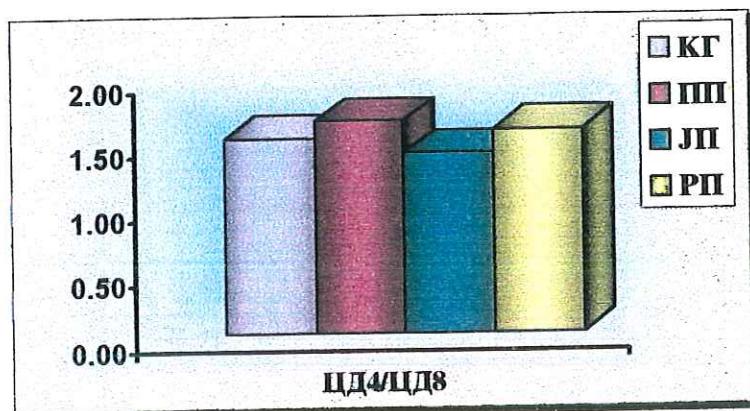


На табела број 15 и соодветниот графички приказ го презентираме односот на субпопулациите ЦД4/ЦД8 кај сите три испитувани групи на пациенти со пубертетска, јувенилна и рапидно-прогресивна пародонтопатија пред терапија во споредба со контролната група. За контролната група овој однос изнесува 1,39 и тој е компариран со средната вредност на сите три испитувани групи. Вредноста на односот ЦД4/ЦД8 кај пациенти со пубертетска пародонтопатија пред терапија изнесува 1,65 и е лесно зголемен во однос на контролната група, но не покажува статистичка сигнификантност на разликите. Вредноста на односот ЦД4/ЦД8 пред терапија кај пациентите со јувенилна пародонтопатија изнесува 1,40, а кај пациентите со рапидно-прогресивна пародонтопатија изнесува 1,58 но и двете овие вредности компарирани со средната вредност на контролната група за односот ЦД4/ЦД8 не покажуваат статистички сигнификантна разлика ( $p<0,3$ ).

*Табела 15. Односот ЦД4/ЦД8 кај пациенти со пубертетска, јувенилна и рапидно прогресивна пародонтопатија пред терапија во споредба со контролната група*

	Контролна група	ПП	ЈП	РП
	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8
$\chi$	1,52	1,65	1,40	1,58
Sd	0,46	0,73	0,53	0,59
Se	0,10	0,16	0,12	0,13
t		1,01	2,15	2,11
p<		<b>0,30</b>	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>

### Графички приказ

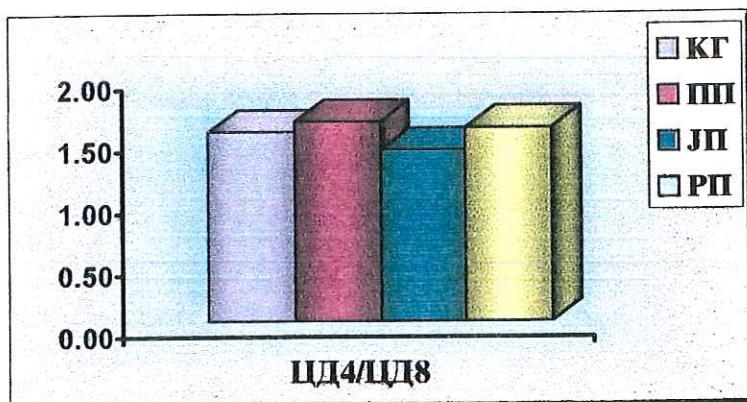


На табела број 16 и соодветниот графички приказ прикажани се вредностите на односот ЦД4/ЦД8 кај сите три испитувани групи на пациенти со пубертетска, јувенилна и рапидно-прогресивна пародонтопатија после терапија во споредба со контролната група. За контролната група овој однос изнесува 1.39 и тој е компариран со средната вредност за ЦД4/ЦД8 кај сите испитувани групи. Вредноста на односот ЦД4/ЦД8 кај пациенти со пубертетска пародонтопатија после терапија изнесува 1.61 и после направената компарација со средната вредност на контролната група не покажува статистички сигнификантна разлика на добиените вредности.( $p<0,3$ ) Вредностите на односот ЦД4/ЦД8 после терапија кај пациенти со јувенилна пародонтопатија изнесува 1.38, а кај пациенти со рапидно-прогресивна пародонтопатија изнесува 1.56 но и двете овие вредности споредени со средната вредност на контролната група за односот ЦД4/ЦД8 не покажуваат статистички сигнификантна разлика ( $p<0.3$ ).

**Табела 16. Односот ЦД4/ЦД8 кај пациенти со пубертетска, јувенилна и рапидно прогресивна пародонтална штета постепено споредба со контролна група**

	Контролна група	ПП	ЈП	РП
	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8
$\chi$	1,52	1,61	1,38	1,56
Sd	0,46	0,60	0,49	0,54
Se	0,10	0,14	0,11	0,12
t		1,04	2,83	2,80
p<		<b>0,30</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>

### Графички приказ

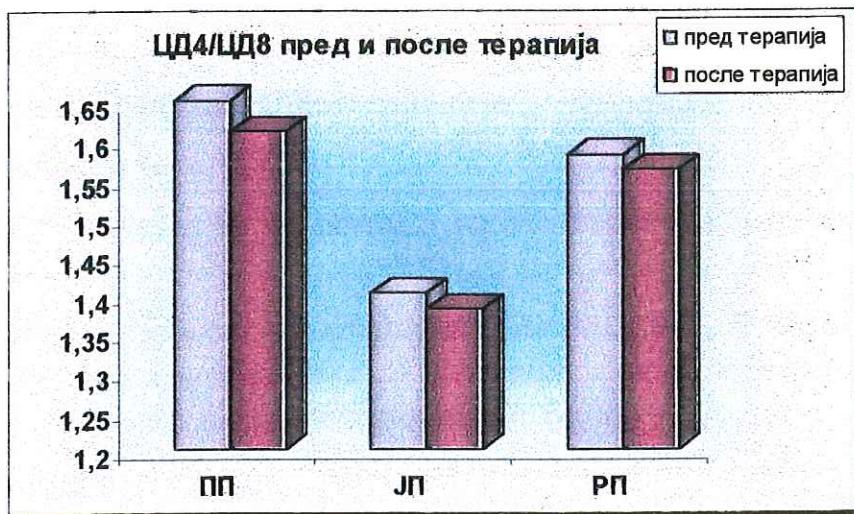


На табеларниот и графички приказ број 17 е направена споредба на односот ЦД4/ЦД8 кај пациентите од сите три испитувани групи (пубертетска, јувенилна и рапидно -прогресивна пародонтопатија) пред и после спроведениот конзервативен пародонтолошки третман. Вредностите пред терапија се 1.65 за пубертетската клиничка форма, 1.40 за јувенилната и 1.58 за рапидно-прогресивната што во споредба со добиените наоди после терапија соодветно изнесуваат 1.61, 1.38, 1,56 значи сосема незначително се намалуваат и направената статистичка анализа укажува на апсолутна несигнификантност.

**Табела 17. Односот ЦД4/ЦД8 кај пацисенти со пубертетска, јувенилна и радиодно прогресивна пародонтопатија пред и после терапија**

	пред терапија			после терапија		
	ПП	ЈП	РП	ПП	ЈП	РП
	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8	ЦД4/ЦД8
χ	1,65	1,40	1,58	1,61	1,38	1,56
Sd	0,73	0,53	0,59	0,60	0,49	0,54
Se	0,16	0,12	0,13	0,14	0,11	0,12
t				0,41	0,41	0,38
P<				<b>0,70</b>	<b>0,70</b>	<b>0,70</b>

### Графички приказ



На табела бр.18 прикажани се вредности ЛТТ тестот кај пациенти со пубертетска пародонтопатија споредени со контролната група. Од табеларниот и графичкиот приказ може да се забележи дека вредностите за РНА (фитохемаглутонин) кај пациенти со пубертетска клиничка форма на пародонтопатија пред терапија изнесува 32,37, додека кај контролната група средната вредност за овој митоген е 34,40. После направената статистичка анализа, со

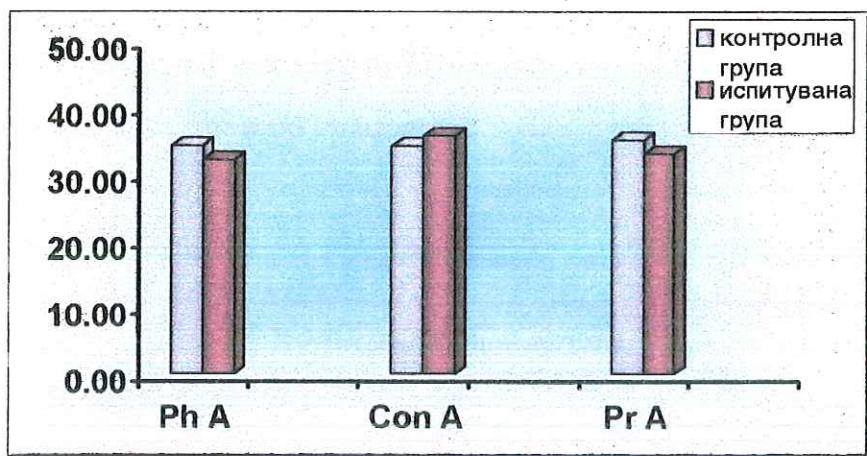
примена на т-студентовата дистрибуција се покажа несигнификантна разлика помеѓу овие две групи пациенти- контролната и пубертетската. Вредностите за ConA (конкавалин А) кој исто ја покажува лимфобластната реактивност на Т лимфоцитната популација, кај пациенти со пубертетска клиничка форма на пародонтопатија пред терапија изнесува 35,90, додека кај контролната група средната вредност за овој митоген е 34,45. Статистичката анализа помеѓу овие два наода не резултираа во статистички значајна разлика.. Како последни се прикажани вредностите за PrA (протеин А стафилокока) кој се користи како неспецифичен стимулатор за Б лимфоцитите. Од добиените вредности за испитуваната група на пациенти со пубертетска пародонтопатија пред терапија, кои изнесуваат 33,32 и соодветната средна вредност на контролната група која изнесува 35,20, направената статистичка анализа укажува на апсолутна несигнификантност.

Добиените наоди се протолкувани на соодветниот графички приказ.

*Табела 18. Приказ на вредносите на ЛТГ - шестош пред терапија кај пациенти со пубертетска пародонтопатија и контролна група*

	Контролна група n=20			Испитувана група n=20		
	Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
χ	34,40	34,45	35,20	32,37	35,90	33,32
Sd	2,83	2,48	4,24	13,12	12,59	11,91
Se	0,90	0,78	1,34	2,93	2,82	2,66
t				0,69	0,51	0,73
p<				0,500	0,600	0,500

### Графички приказ



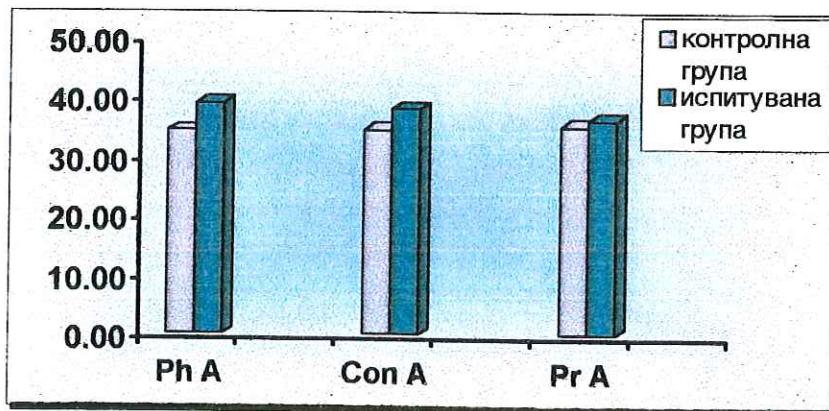
На табела број 19 прикажани се вредности ЛТТ тестот кај пациенти со јувенилна пародонтопатија пред терапија споредени со контролната група. Од табеларниот и графичкиот приказ може да се забележи дека вредностите за РНА (фитохемаглутинин) кај пациенти со јувенилна клиничка форма на пародонтопатија пред терапија изнесува 34,40, додека кај контролната група средната вредност за овој митоген е 38.98. После направената статистичка анализа со употребата на т-студентовата дистрибуција се докажа несигнификантна разлика помеѓу овие две групи пациенти што произлезе од сосема малото зголемување на средната вредност на испитуваната група. Вредностите за ConA (конкавалин А) исто ја покажува лимфобластната реактивност на Т лимфоцитната популација и кај пациенти со јувенилна клинична форма на пародонтопатија пред терапија изнесува 38,08, додека кај контролната група средната вредност за овој митоген е 34,45. И помеѓу овие два наода после направената статистичка анализа не покажа значајност во разликите на наодите. Како последни се прикажани вредностите на протеин А стафилокока која стимулира Б лимфоцитна популација. Од добиените средни вредности за испитуваната група на пациенти со јувенилна пародонтопатија пред

терапија кои изнесуваат 36,29 и соодветната средна вредност на контролната група која изнесува 35,20 направената статистичка анализа укажува на апсолутна несигнификантност. Истите наоди се приказани соодветно и со графикон.

**Табела 19. Приказ на вредностите на ЛТТ - шестоштириесетиот пред терапија кај пациентите со јувенилна пародонтална болести и контролна група**

	Контролна група n=20			Испитувана група n=20		
	Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
χ	34,40	34,45	35,20	38,97	38,08	36,29
Sd	2,83	2,48	4,24	16,62	16,79	16,95
Se	0,90	0,78	1,34	3,72	3,75	3,79
t				1,22	0,95	0,29
p<				0,250	0,400	0,800

#### Графички приказ



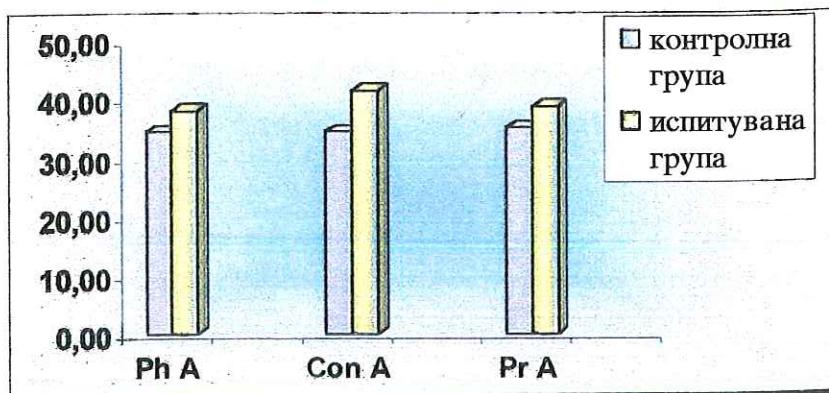
На табела број 20 прикажани се вредностите на ЛТТ тестот кај пациенти со рапидно-прогресивна пародонтопатија пред терапија споредени со контролната група. Од табеларниот и графичкиот приказ може да се забележи дека вредностите за фитохемаглутинин

кај пациенти со рапидна пародонтопатија пред терапија изнесува 38,02, додека кај контролната група средната вредност за овој митоген е 34,40. Направената статистичка анализа, со употребата на т студентовата дистрибуција покажа несигнификантна разлика помеѓу овие две групи пациенти што произлезе од сосема малото зголемување на средната вредност на испитуваната група. Вредностите за Con A кои ја покажуваат лимфобластната реактивност на Т лимфоцитите кај пациенти со рапидна пародонтопатија пред терапија изнесува 41,95, додека кај контролната група средната вредност за овој митоген е 34,45. Направената статистичка анализа не покажа значајност во разликите на наодите. Како последни се прикажани вредностите на PrA стафилокока која ја стимулира Б лимфоцитната популација. Од добиените средни вредности за испитуваната група на пациенти со рапидна пародонтопатија пред терапија кои изнесуваат 39,14 и соодветната средна вредност на контролната група која изнесува 35,20 направената статистичка анализа укажува на апсолутна несигнификантност. Истите вредности се прикажани и со графикон.

**Табела 20. Приказ на вредностите на ЛТТ - шестото пред шерадија кај пациентите со рапидно прогресивна пародонтална и контролна група**

	Контролна група n=20			Испитувана група n=20		
	Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
χ	34,40	34,45	35,20	38,02	41,45	38,75
Sd	2,83	2,48	4,24	16,17	23,08	21,11
Se	0,90	0,78	1,34	3,62	5,16	4,72
t				0,99	1,33	0,75
p<				<b>0,300</b>	<b>0,200</b>	<b>0,300</b>

### Графички приказ



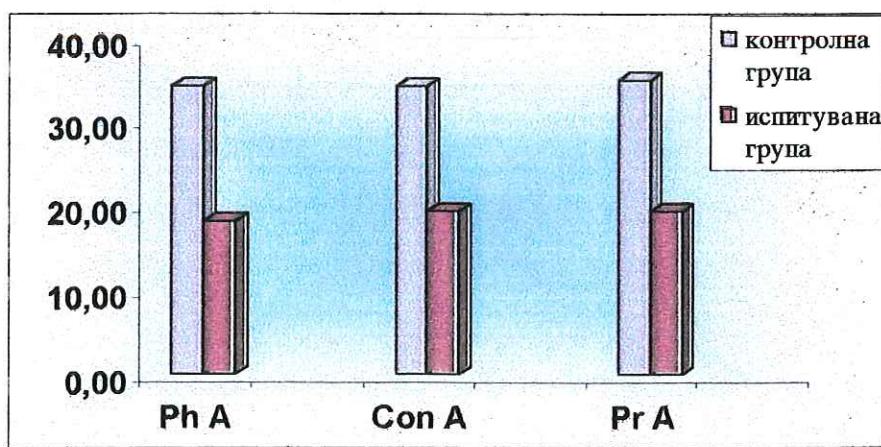
На Табела бр.21 прикажани се вредностите на ЛТТ тестот кај пациенти со пубертетска клиничка форма на пародонтопатија после терапија споредени со контролната група. Од табеларниот и графичкиот приказ може да се забележи дека вредностите за РНА (фитохемагутинин) кој индуцира бластогенеза на Т лимфоцити, кај пациенти со оваа клинична форма на пародонтопатија после терапија изнесува 18,30, додека кај контролната група добиената средна вредност за овој митоген изнесува 34,40. После направената статистичка анализа се докажа високо сигнификантна разлика помеѓу овие две контролната и испитуваната група, што произлезе од намалување на средната вредност на испитуваната група. Вредностите за ConA (конкавалин А) кој ја покажува лимфобластната реактивност на Т лимфоцитната популација кај пациенти со пубертетска пародонтопатија после терапија изнесува 19,61, додека кај контролната група средната вредност е 34,45, па од статистичката анализа се доби висока сигнификантност на вредностите. Како последни се прикажани вредностите на PrA стрептокока кој ја стимулира Б лимфоцитната популација. Од добиените средни вредности за испитуваната група пациенти со пубертетска клиничка форма на пародонтопатија после нашиот третман изнесува 19,52 а соодветната средна вредност на

контролната група изнесува 35,20, поради што направената статистичка анализа укажа на висока сигнификантност за разликите на вредностите. Овие вредности се презентирани и на соодветниот графикон.

**Табела 21. Приказ на вреднос芯иите на ЛТТ - шестоот юсле терапија кај пациентите со йубершеска йародонитоација и контролна група**

	Контролна група			Испитувана група		
	n=20			n=20		
	Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
χ	34,40	34,45	35,20	18,30	19,61	19,52
Sd	2,83	2,48	4,24	8,54	5,67	8,36
Se	0,90	0,78	1,34	1,91	1,27	1,87
t				8,70	12,67	9,49
p<				0,001***	0,001***	0,001***

### Графички приказ



На табела 22 презентирани се вредностите на ЛТГ тестот кај пациенти со јувенилна клинична форма на пародонтопатија после терапија споредени со контролната група. Од оваа табела евидентно е намалување на средната вредност после стимулација со фитохемаглутин А кај испитуваната група на пациенти, која изнесува 19,32. Од тука постоечката разлика помеѓу средните вредности наспроти оние на контролната група која за овој митоген изнесува 34,40 и покажуваат висока статистичка сигнификантност ( $p < 0,001$ ). На истата оваа табела се претставени и вредностите за лимфобластната реактивност на Т лимфоцитите предизвикана со ConA, за испитуваната и контролната група. Од табелата се гледа намалување на вредноста на стимулирани Т лимфоцити со ConA кај испитуваната група која изнесува 19,84, во споредба со контролната група, каде вредноста за стимулација со овој митоген изнесува 34,45. После направената статистичка анализа, со употреба на т-дистрибуцијата на разликите добиена е висока статистичка разлика ( $p < 0,001$ ).

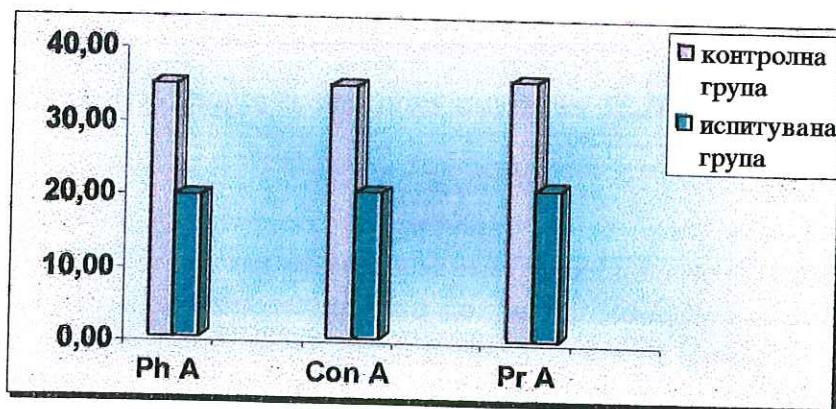
Како последни се прикажани добиените вредностите на PrA стафилокока и процентот на стимулираните Б лимфоцити. Од добиените средни вредности за испитуваната група на пациенти со јувенилна пародонтопатија после терапија кои изнесуваат 20,57 и соодветната средна вредност на контролната група која изнесува 35,20 направената статистичка анализа укажа на сигнифинантни разлики на вредностите.

Истите вредности се претставени и на графичкиот приказ.

**Табела 22. Приказ на вредностите на ЛТГ - шестоштигосле терапија кај пациенти со јувенилна пародонтална болка и контролна група**

	Контролна група n=20			Испитувана група n=20		
	Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
χ	34,40	34,45	35,20	19,32	19,84	20,57
Sd	2,83	2,48	4,24	8,34	7,87	8,89
Se	0,90	0,78	1,34	1,86	1,76	1,99
t				8,38	8,53	8,16
p<				0,001***	0,001***	0,001***

### Графички приказ



На табела број 23 компарирали се вредностите на ЛТГ тестот кај пациенти со рапидно прогресивна клинична форма на пародонтопатија после терапија споредени со контролната група. Од оваа табела евидентно е намалувањето на средната вредност на лимфоцитите после стимулација со фитохемаглутинин кај испитуваната група на пациенти, која изнесува 19,29. Од тука и разликата помеѓу средните вредности со контролната група која за

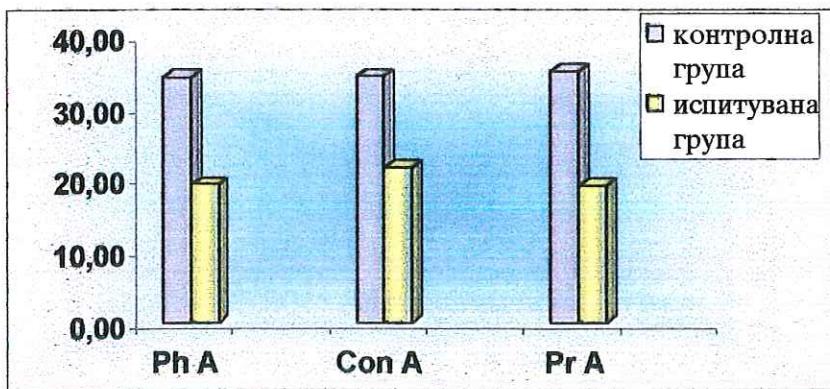
овој митоген изнесува 34,40 покажуваат висока статистичка сигнификантност ( $p < 0,001$ ). На оваа табела претставени се и вредностите за лимфобластната реактивност на Т лимфоцитите предизвикана од ConA за испитуваната и контролната група. Од табелата се гледа намалување на вредноста на стимулирани Т лимфоцити со ConA кај испитуваната група после конзервативен третман, кој изнесува 21,70 во споредба со контролната група каде вредноста за стимулација со овој митоген изнесува 34,45. После направената статистичка анализа, со употреба на т дистрибуција на разликите добиена е висока статистичка разлика ( $p < 0,001$ ). Резултатите добиени како одраз на стимулацијата на Б лимфоцитите со PrA стафилокока кај испитуваната група после терапија и контролната група се прикажани на оваа табела. Од презентираното, забележителна е висока сигнафинантност од ( $p < 0,001$ ) помеѓу вредноста за PrA за пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија после терапија која изнесува 19,21 и средната вредност на контролната група која изнесува 35,20.

Графиконот 23 е приказ на табеларните наоди.

**Табела 23. Приказ на вредносите на ЛТТ - шестоштие посттерапија кај пацентите со рапидно прогресивна пародонтална патологија и контролна група**

	Контролна група n=20			Испитувана група n=20		
	Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
χ	34,40	34,45	35,20	19,29	21,70	19,21
Sd	2,83	2,48	4,24	8,05	8,31	6,83
Se	0,90	0,78	1,34	1,80	1,86	1,53
t				8,74	7,01	13,00
p<				0,001***	0,001***	0,001***

### Графички приказ

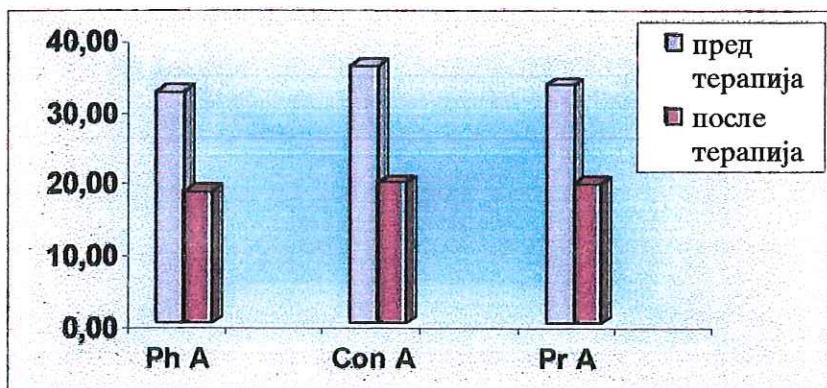


Вредностите на ЛТТ тестот кај пубертетската клиничка форма на парадонтопатија пред и после конзервативна терапија претставени се на табела 24. Средните вредности на стимулираните Т лимфоцитите со PHA кај оваа група пациенти после терапија е сигнификантно намалена после терапија и изнесува 18,30 во однос со соодветното мерење пред спроведената тераписка процедура чија средна вредност изнесува 32,37. Помеѓу нив постои висока статистичка сигнификантност ( $p<0,001$ ). Висока сигнифинантност е забележана при компарација на средните вредности за стимулација на Т лимфоцити со ConA кај пациентите со пубертетска пародонтопатија пред и после терапија. Вредноста од 35,90 за ConA пред терапија, е намалена на 19,61 после стимулација со истиот митоген после спроведената тераписка постапка. И резултатите добиени како одраз на стимулацијата на Б лимфоцитите со PrA стрептокока кај испитуваната група пред и после терапија се презентирани на оваа табела и графикон. Од приложените резултати забележителна е висока сигнификантност на разликите после направената студентова т дистрибуција, од ( $p<0,001$ ), помеѓу вредностите за PrA кои мерени пред терапија изнесуваат 33,32, а средната вредност после терапија опаѓа и изнесува 19,52.

**Табела 24. Приказ на вредностите на ЛТТ - шестош кај пациенти со јубершеска пародонтална шерија пред и после конзервативна терапија**

	пред терапија			после терапија		
	<b>ПП n=20</b>			<b>ПП n=20</b>		
	Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
χ	32,37	35,90	33,32	18,30	19,61	19,52
Sd	13,12	12,59	11,91	8,54	5,67	8,36
Se	2,93	2,82	2,66	1,91	1,27	1,87
t				6,16	6,31	7,09
p<				0,001***	0,001***	0,001***

### Графички приказ



На табелата број 25 прикажани се вредностите на ЛТТ тестот кај пациенти со јувенилна клинична форма на пародонтопатија пред и после спроведената конзервативна пародонтолошка терапија.

Од табеларниот и графички приказ може да се забележи дека вредностите добиени после стимулација со РНА (фитохемаглутинин) кој е неспецифичен митоген за бластогенеза на Т лимфоцити, кај пациенти со оваа клиничка форма на пародонтопатија пред терапија изнесува 38,97, додека добиените вредности посттераписки се намалуваат и средната вредност

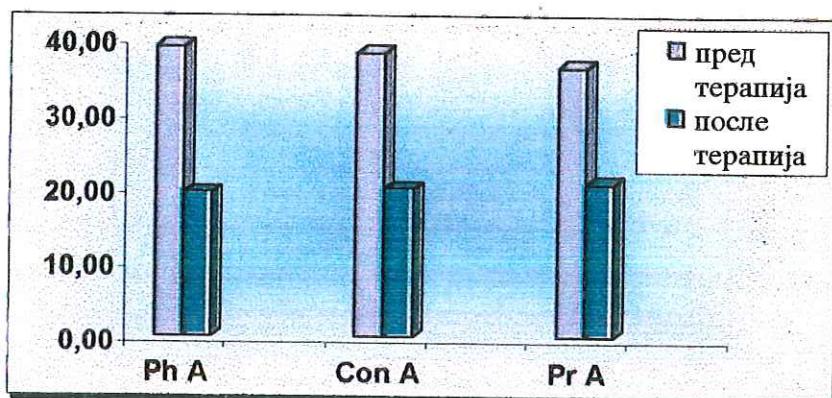
изнесува 19,32. После направената статистичка анализа се докажа високо сигнификантната разлика помеѓу двете компарирани вредности, што произлегува од намалената средна вредност после конзервативниот третман. Вредностите за ConA (конкавалин А) кој ја покажува лимфобластната реактивност на Т лимфоцитната популација кај пациенти со јувенилна пародонтопатија пред терапија изнесува 38,08. После терапија оваа вредност се намалува и изнесува 19,84 поради што после направената статистичка анализа е добиена висока сигнификантност на разликите помеѓу овие два наода ( $p<0,001$ ). Последни на оваа табела се прикажани вредностите на лимфобластната реактивност после стимулација со PrA стафилокока која делува неспецифично на Б лимфоцитна популација. Од добиените средни вредности за испитуваната група на пациенти со јувенилна пародонтопатија каде средната вредност пред терапија изнесува 36,29 а соодветната средна вредност после терапија е 20,57 е направена статистичка анализа со која се покажа високо значајна разлика на добиените наоди.

Графиконот е графички приказ на добиените наоди.

**Табела 25. Приказ на вредностите на ЛТТ - шесеташ кај пациентите со јувенилна пародонтопатија пред и после конзервativна терапија**

	пред терапија			после терапија		
	<b>ЛП n=20</b>			<b>ЛП n=20</b>		
	Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
χ	38,97	38,08	36,29	19,32	19,84	20,57
Sd	16,62	16,79	16,95	8,34	7,87	8,89
Se	3,72	3,75	3,79	1,86	1,76	1,99
t				5,96	5,36	4,75
p<				<b>0,001***</b>	<b>0,001***</b>	<b>0,001***</b>

### Графички приказ



На табела број 26 прикажани се вредностите на ЛТГ тестот кај пациенти со рапидна форма на пародонтопатија пред и после спроведената конзервативна терапија. Од табеларниот и графичкиот приказ може да се забележи дека вредностите после примена на РНА фитохемаглутинин во улога на неспецифичен митоген за бластогенезата на Т лимфоцити кај пациенти со оваа клиничка форма на пародонтопатија изнесува пред терапија 38,02 додека добиените вредности посттераписки се намалуваат и средната вредност изнесува 19,21. Направената статистичка анализа утврди високо сигнафикантна разлика помеѓу двете компарирани вредности што произлегува од намалената средна вредност после терапискиот третман каде ( $p<0.001$ ).

Вредностите за конкавалин А, кои ја покажуваат лимфобластната реактивност на Т лимфоцитната популација кај пациенти со рапидно-прогресивна пародонтопатија пред терапија изнесуваат 41,45 додека после терапија оваа вредност се намалува и изнесува 21,70. Статистичка анализа покажа висока сигнафинантност на разликите помеѓу овие два наода ( $p<0.001$ ).

Последни на оваа табела се прикажани вредностите на PrA стафилокока која ја стимулира Б лимфоцитната популација. Од добиената средна вредност пред терапија која изнесува 38,75 и

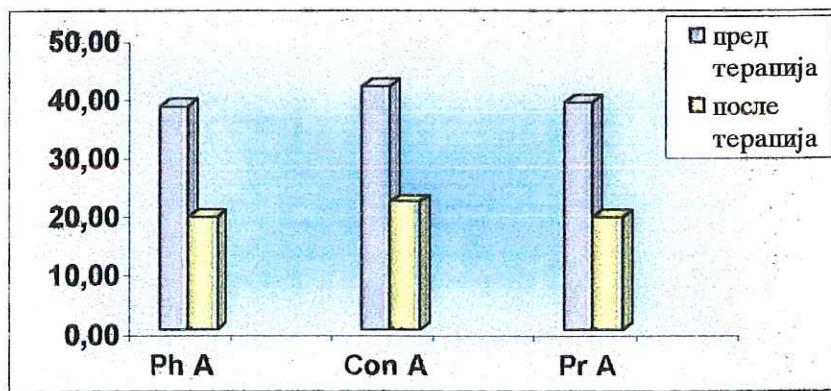
соодветната средна вредност после терапија која изнесува 19,21 и нивната статистичка компарација добиена е висока статистичка значајност. ( $p<0.001$ )

Следува графикон на кој се прикажани истите овие наоди.

**Табела 26. Приказ на вредностите на ЛПТ - шестоштие кај пациентите со рапидно прогресивна пародонтопатија пред и после конзервативна терапија**

	пред терапија			после терапија		
	<b>PП n=20</b>			<b>PП n=20</b>		
	Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
$\chi$	38,02	41,45	38,75	19,29	21,70	19,21
Sd	16,17	23,08	21,11	8,05	8,31	6,83
Se	3,62	5,16	4,72	1,80	1,86	1,53
t				5,82	4,00	4,26
p<				<b>0,001***</b>	<b>0,001***</b>	<b>0,001***</b>

### Графички приказ



Сумарниот приказ на вредностите на ЛПТ тестот кај сите три испитувани клинички форми на рано појавена пародонтопатија - пубертетска, јувенилна и рапидно-прогресивна, направен пред и

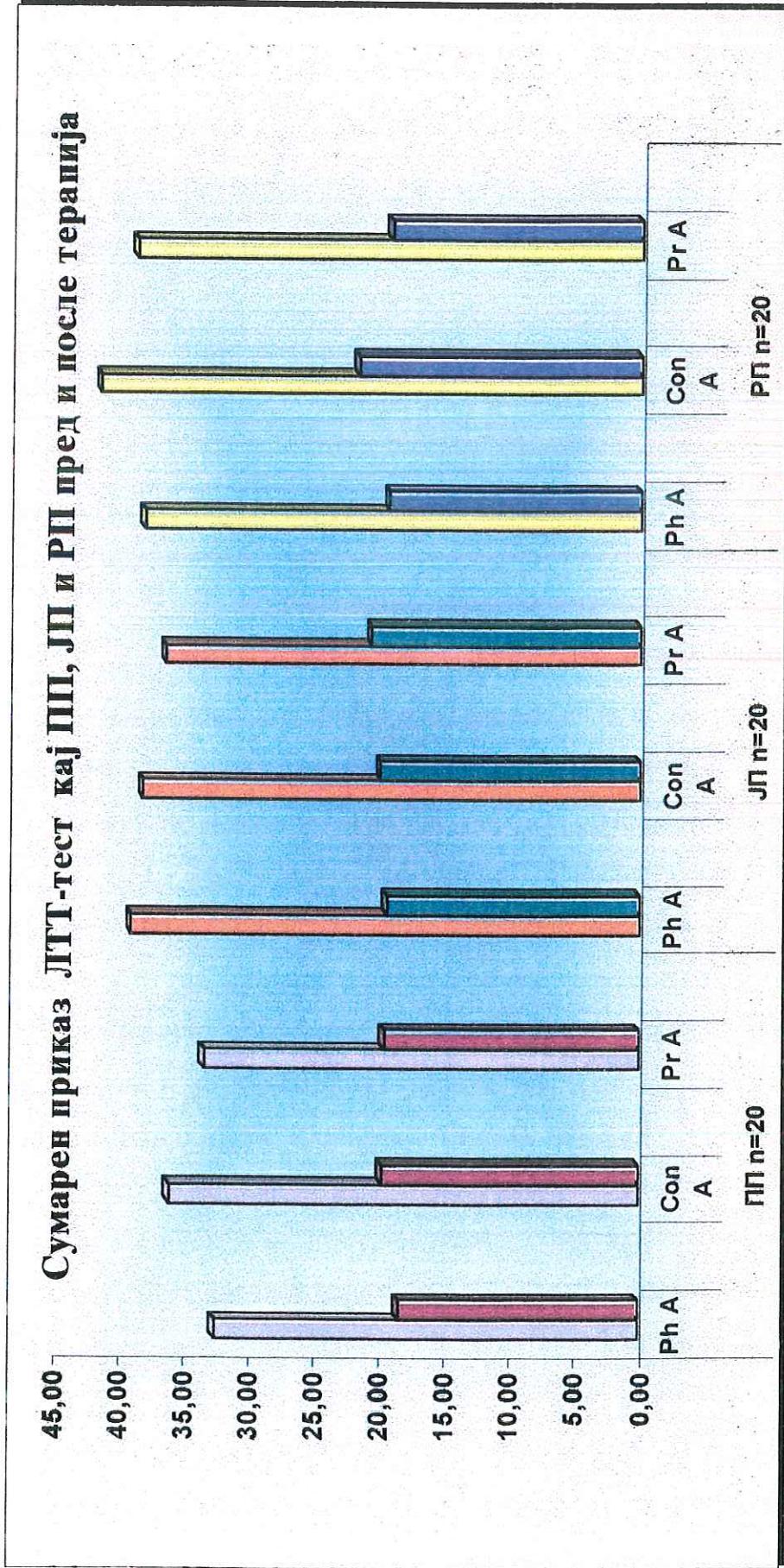
после конзервативен тераписки третман, е прикажан и на табела 27 и соодветниот графикон.

Како од табелата така и од графиконот може да се забележи висока статистичка сигнификантност за компарираниите вредности за лимфобластната трансформација со сите видови на митогени супстанци и за сите клинични форми на пародонтопатија пред и после спроведената пародонтална конзервативна терапија.

*Табела 27. Сумарен јатриказ на вредностите на ЛПТ-тиесијот када се користи увани клинички форми на јародомиталнаболесни пред и пошто терапија*

ЛПТ - пред терапија			ЛПТ - после терапија		
III n=20			III n=20		
Ph A	Con A	Pr A	Ph A	Con A	Pr A
χ	32,37	35,90	33,32	38,97	38,08
Sd	13,12	12,59	11,91	16,62	16,79
Se	2,93	2,82	2,66	3,72	3,75
t					
p<					

*Графички сумарен юриказ на вредностите на ЛТГ-тестови кај сите испитувани клинички форми на  
шародомнална болести пред и после терапија*



## ДИСКУСИЈА

---

Појавата на рапидната и фудројантна форма на пародонталната болест кај младата популација во секојдневната рутинска пракса и не е така ретка појава. Напротив, ова заболување со недокрај разјаснета и мултиулифакторијелна природа го прати висок степен на фреквентност и инцидентност. Главната дилема произлезе од неадекватната поврзаност помеѓу плакот и калкулусите од една страна и силно назначената ткивна деструкција од друга. Ваквото сознание побуди нови размислувања помеѓу клиничарите и научните соработници кога станува збор за клиничка форма која има брз, фудројантен ток и чиј краен исход е рано губење на забите. Доколку на ова се додаде и староста на овие пациенти, нивните функционални и естетски недостатоци, секако дека присутниот проблем добива во сериозност, па оттука и неминовноста за негово брзо и ефикасно решение. Досегашната релативно насочена этиопатогенеза на адултната пародонталната болест, во себе обедини неколку аспекти, меѓу кои на прво место се локалните иритирачки фактори, понатаму микрофлората во субгингивалниот плак како и општите фактори кои сериозно придонесуваат во модифицирањето на ткивниот одговор. Но, кога е во прашање оваа клиничка форма на рана појава на пародонтопатија како да се напуштија основните концепциски рамки и се отворија нови хоризонти на претражувања, обидувајќи се на што посуптилен начин да се навлезе подлабоко во этиопатогенезата на ова хронично деструктивно заболување, од кои дефинитивно и ќе произлезе еден заеднички став за поефикасно тераписко решение.

Тргнувајќи од различните ставови на различни автори, каде секој поединечно патогенезата ја објаснува преку одредени за него битни

параметри се потенцира хетрогеност во приодот, па оттука и присуството на дијаметрално дивергентни параметри, со кои се губи компактноста и целината на теориите, кои понекогаш една наспроти друга се делумно или крајно контрадикторни.

Нашите детерминирани наоди од направената клиничка претрага која го опфати индексот на дентален плак и гингивална инфламација пред терапија кај групата испитаници која ја сочинуваа пациенти со пубертетска, јувенилна и рапидно прогресивна пародонтопатија укажа на лесна акумулација на дентален плак, што логично корелира со дискретната гингивална инфламација. Што се однесува до длабочината на пародонталните цепови, кај најголем број од испитаниците, таа се движи меѓу 3 и 6 мм. Поткрепа на добиените наоди за вредностите од длабочината на пародонталните цепови се направените радиографски снимки на секој поединечен случај каде е видлива загубата на алвеоларна коска. Посебно впечатлив момент од нашето истражување е минималното присуство на локални иритирачки фактори кај испитаниците. Наспроти нив присутен е висок степен на коскена деструкција која што практично не содејствува со степенот на инфламација на гингивалното ткиво ниту со добиените индексни вредности на денталниот плак. Минималното присуство на дентален плак го толкуваме со одржување на солидна орална хигиена кај сите испитувани пациенти кои ги оформија поodelните клинички форми. Станува збор за млади пациенти кои посветуваат внимание на оралната хигиена, поради што и локалните иритирачки фактори се минимизирани. Слабата гингивална инфламација е одговор на незначителното присуството на денталниот плак.

Применувајќи електронска микроскопија Kerebel(47) прикажал голем број на активни цементокласти и остеокласти кои се сериозна

поткрепа на клинички добиените резултати, а одат во прилог на големи коскени дефекти. Впрочем тој во својата студија ја потврдил нагласената цементокластна и остеокластна активност наспроти бластната апозиција кај пациенти со јувенилна пародонтопатија.

Спроведениот тераписки третман резултираше во задоволителни резултати. Пост тераписки гингивалната инфламација и индексот на денталниот плак кај сите три испитувани групи беше редуциран, па оттука и спроведената статистичка анализа помеѓу нив и оние кои се проследени во преттерапискиот период покажа висока сигнификантност на разликите  $p<0,001$ .

Нашите добиени наоди се во согласност со добиените наоди на Saxen(90) кој кај својата испитувана група не нашол на дегенеративни промени кои би можеле да иницираат губиток на коската. Во клиничката претрага на гингивата евидентирал само лесен степен на воспалителна реакција која ја зафаќа само маргиналната гингива, но затоа забележал присутна тешка инфламација на дното на пародонталниот џеп која ја верифицирал хистопатолошки. На овој начин авторот ја потврдил првичната хипотеза “длабок џеп и навидум здрава гингива”.

Направената споредба помеѓу испитуваните пациенти пред и посттераписки кај сите три клинички форми прикажа статистичка висока значајност на разликите за индексот на дентален плак и гингивална инфламација, но не и за индексните вредности на длабочината на пародонталните џепови. Од приложената табела и графикон може да се забележат намалени индексни вредности на дентален плак и гингивална инфламација после применетата класичната конзервативна терапија дополнета со антибиотик што резултира во висока сигнификантност кај сите три клинички форми.

Ваквите наоди сметаме дека примарно се должат на применетата каузална и симптоматска терапија, редовна плак контрола и постојаната наша мотивација за одржување на орална хигиена. Секако дека применетата локална и системска антибиотска терапија го подига базичниот тераписки ефект поради што сметаме дека применетиот антибиотик е корисна дополнка на механичкиот третман на прогресивната и рано појавена пародонтопатија. Применетиот антибиотик делува врз инхибиција на синтезата на бактериските белковини, намалувајќи ја брзината на синтезата на нуклеинските киселини. На овој механизам се приоддава и потенцираниот бактерициден и бактериостатски ефект. Вака дополнет конзервативниот третман делува ефикасно само врз воспалението на гингивата.

Sigusch(94) тврди дека позитивниот тераписки ефект на антибиотикот најмногу се должи на потенцираната фагоцитна активност на полиморфонуклеарите кои најдиректно влијаат врз квантумот на микроорганизмите во плакот.

Поткрепа на нашите толкувања се и сознанијата на Mombelli(73) кој ја потенцира важноста на механичкото отстранување на денталниот плак, пред апликацијата на антибиотикот и механичката плак контрола после терапија. Според него овие параметри се есенцијални фактори за успешност на третманот поготово кога станува збор за рапидната прогресивна пародонтопатија. Што се однесува до најмладата популација, која ја сочинуваат пациенти со пубертетска клиничка форма тука тој посебен акцент му дава на антибиотикот.

Liljenberg(61) испитувајќи ги коскените регулаторни фактори утврдил дека главен причинител на коскените ресорптивни и деструктивни процеси се пародонталните бактерии, најверојатно преку нивните

токсини, ензими или други механизми. После нивното отстранување клеточниот матрикс и клетките продуцираат супстанции кои ја активираат коскената ремоделација. Но и покрај активната коскена депозиција после спроведениот конзервативен третман, авторот не евидентирал солиден коскан надоместок со кој длабочината на пародонталниот цеп задоволително би се искорегирала.

Проблемот со длабоките пародонтални дефекти и сериозни деструктивни и ресорптивни промени на алвеоларната коска ги наведе авторите кои се занимаваат со оваа проблематика да ги бараат причините на различни нивоа, меѓу кои повеќето од нив главниот акцент го ставаат на ниво на ткивниот имунитет.

Во последната деценија претражувањата во имуниот статус сериозно ги потиснаа многубројните етиолошки причинители кои се спомнуваа во патогенезата на ова заболување. Така долго почитуваната дорма дека промените во имунитетот се неважечки и непостоечки беше напуштена, па на повидок се појавија нови идеи, мислења и хипотези кои во себе го вградија имуниот статус на единката. Многубројните сознанија прилично издржано партиципираа во прилог на клеточно условениот имунитет, но и покрај тоа, тие досега не го обезбедија на дефинитивен и убедлив начин неговиот примат, напротив тие беа потстрек за нови модалитети на истражување за сите оние за кои ова заболување беше предизвик. Многубројните трудови, списанија, ни понудија богати и драгоценни наоди кои во многу нешта се совпадаа, но и во многу нешта се разидуваа. Сепак, за повеќето клиничари и експерти, заедничко нешто со кое се сложиле “е приемчивоста на домаќинот”. Овој битен фактор тие најдиректно го поврзуваат со имуниот одговор на организмот.

Главната подршка на веќе потенцираните сознанија доагаат од Steven(106). Тој во својата студија открил ниски вредности на вкупниот број на Т и Б лимфоцитите, при што односот ЦД4/ЦД8 исто така бил намален. Овие наоди укажуваат на пореметен баланс на периферните Т клеточни субсетови кои може да бидат главна причина за длабоките ткивни деструкции. Авторот вели дека хроничната инфламација би можела да влијае врз лимфоцитите во периферна крв иницирајќи нивна алтерираност и реметење на локалниот имун одговор, иако многу аргументи за дефинитивено разјаснување на основниот механизам се уште не постојат. Наогајќи се во расчекор помеѓу нормалните добиени наоди и оние кои имаат отстапувања во имунолошкиот статус, кај испитуваните пациенти со јувенилна пародонтопатија Takahashi(114) предлага нов имунолошки профил кој дијаметрално ќе ги одвои оние со одредени имуни отстапувања и оние кај кои ваквите промени отсуствуваат. Поентата на неговата студија е да секаде онаму каде се регистрирани одредени имуни аберации се направат дополнителни имунолошки истражувања, со цел подетално и посуптилно да се навлезе во проценка на ризикот за експресијата на оваа болест. Поради ова пациентите со рана појава на пародонтопатија може да се поделат во помали групи според нивните имунолошки, а не клинички карактеристики и консеквентно пациенти со рана пародонтопатија кои покажуваат аберирана функција на имуните клетки би можеле да бидат погодна популација за разоткривање на имунолошките фактори на ризик кај пародонтопатијата. Евентуалните сознанија од овој аспект ќе го подобрат базичното знаење на имунолошко, целуларно и молекуларно ниво како дополнение на добиените клиничките наоди. Всушност оваа студија има за цел да покаже дека алтерациите во имуните клетки, имунолошките и имуногенетски карактеристики како

неутрофилната и лимфоцитната дисфункција, пореметената продукција на цитокини и специфичните ХЛА типови, се поврзани со патогенезата кај некои, но не и кај сите пациенти со рана појава на пародонтопатија.

Значајно депресивен однос ЦД4/ ЦД8 е евидентиран кај пациенти со рапидно прогресивна и јувенилна пародонтопатија во студијата на Takahashi(116) кој овие две клинички форми ги обединува во заедничка наречена рана пародонтопатија. Добиените резултати кои се однесуваат на членовите од потесното семејство, а кои беа дел од неговата испитаничка група го оддалечија авторот од првично добиените наоди кои сугерираат абериран имун одговор, па така неговото истражување доби нова димензија која примарно почива на генетска основа.

Newman(75) во својата студија испитувајќи повеќе членови од едно семејство кај кои рано појавената пародонтопатија се провлекува со генерации сугерира дека фамилијарниот модел може да резултира од генетската предиспозиција према специфични групи на бактерии, генетски детерминирана имунодефициенција и дефект или нарушеност формирање и поддршка на интегритетот на пародонталните ткива. Во контекс на ова размислување Butler(7) и Fourel(31) ја потврдуваат наследната компонента и како одговорен фактор го посочуваат рецесивниот ген кој се пренесува преку линија на мајката. Нодите кои одат во прилог на генетската предиспозиција ги апострофираат Hodge(39) и Baer(3) каде во три генерации на фамилијарната лоза се провлекува јувенилната пародонтопатија. Испитувајќи едојајчани близнаци кај кои е евидентирана јувенилна пародонтопатија тие ја потврдува генетската предиспонираност иако кај нивните испитаници не наишле на идентична загуба на коскена структура.

И покрај многубројните студии со кои се поддржува генетиката како посебно важен фактор при јувенилна пародонтопатија, наидуваме на сознанија каде основата за ова заболување се бара примарно во имуните дефекти.

Celenlligil(11) утврдил редуциран број на ЦД4 и ЦД8 клетки и нормален ЦД4/ЦД8 однос кај претпубертетска пародонтопатија. Со неговите наоди, се совпаднале и наодите на Stoufi (107) и Nagasava(74), додека пак Katz(46) заради добиените спротиставени вредности кај своите испитаници конечно не го дефинирал сопствениот став по однос на истражувачкиот проблем. Спротивно на добиените наоди од истражувањата на претходните автори, Firatli (29) добил лесно покачени вредности на односот ЦД4/ЦД8 кај претпубертетската клиничка форма. Наодите и за ЦД4 и за ЦД8 биле намалени од оние на контролната група, но овој однос бил повисок, затоа што ЦД8 молекулите биле драстично пониски наспроти ЦД4 клетките.

Nagasava(74) кај група пациенти со рапидно прогресивна пародонтопатија нашол понизок процент на ЦД8 клетките, и зголемен сооднос ЦД4/ЦД8, а од друга страна не нашол на сигнификантна разлика кај ЦД4 клеточната популација. И покрај ваквите добиени наоди на авторот не му било познато дали периферниот Т клеточен дисбаланс кај одредени пациенти е резултат од текот и еволуцијата на оваа клиничка форма или е детерминирани од некој индивидуален интризинг фактор. Сепак авторот сугерира потреба од понатамошни истражувања со кои би се утврдил фактот дали намалените вредности на ЦД8 молекулите се причина или последица на пародонтопатијата. Од направената статистичка анализа на нашето испитување на Т и Б клетките и нивните субпопулации, кај испитаниците кои ја оформија групата на пубертетската пародонтопатија во предтерапискиот период

може да се евидентираат намалени средни вредности , наспроти средните вредности на контролната група. Од тука произлегува евидентираната висока статистичка значајност на разликите помеѓу овие две групи ( $p<0.001$ ). Што се однесува до испитаниците со јувенилна пародонтопатија и рапидно прогресивна пародонтопатија наодите се идентични. Кај сите испитаници Т и Б субпопулациите беа намалени па во споредба со добиените вредности од контролната група резултираа во висока статистичка значајност на разликите ( $p<0.001$ ).

Нашите добиени наоди се во согласност со Takahashi(113), Nagasava(74 ), Kinane(51), Yamanaka(129), Mathur(68) и многу други. Наспроти оние чии наоди се совпадаат помеѓу себе, богатиот литературен преглед ни нуди сознанија каде нашите резултати се во расчекор со нивно добиените.

Така Okada(78), Stashencö(105), Celenlligil(11), не наашле на сигнификантност помеѓу испитувааната и контролната група па затоа тие не ја протежираат теоријата за намалени нивои на Т и Б лимфоцитната лоза во периферна крв кај пациенти со јувенилна и рапидно прогресивна пародонтопатија и тие сметаат дека пореметувањата на имунорегулацијата кај ова заболување треба да се бара на ниво на ткиво.

Katz(46) заради хетерогеност во добиените наоди од неговата експериментална група, има двојно толкување на резултатите. Онаму каде наодите покажале зголемени вредности, авторот ја подржува можноста, дека раната форма на пародонталната болест доага како последица на хиперактивноста на Б- клетките и дека поликлоналните Б клеточни активатори кај микроорганизмите од денталниот плак, можат да иницираат заболување со неспецифично стимулирани Б клетки во околните ткива. Овие стимулирани Б клетки и плазма клетките произведени од нив заедно со излачените фактори меѓу кои

интерлеукин 1 би можеле да бидат одговорни за губиток на пародонтално ткивниот комплекс.

Редуцираните вредности на односот ЦД4/ЦД8 се должел на редуциран процент на ЦД4 клетките. Katz(46) вели дека поради девијација во лимфоцитните субсетови во однос на нормалните вредности индицирана е можна алтерација на целуларниот имун одговор кај пациенти со рапидна прогресивна пародонтопатија.

Намалените вредности на Т и Б молекулите и нивните испитувани субсетови, пред ординараната терапија сметаме дека се должи на одредени отстапувања во имунорегулаторните механизми. Оваа наша претпоставка оди во прилог на намалената имунолошка одбрана на организмот што може да се заклучи од добиените наоди. Високо-сигнификантно намалените вредности на сите испитувани параметри кај сите три клинички форми споредени со вредностите на контролната група се факти кои говорат дека во пред терапискиот период, јачината на имуниот одговор е неадекватна, па поради тоа заболувањето има хроничен, прогредиентен и фудројантен ток.

ЦД4 (хелперите/индуктор) и ЦД8 (супресор/цитотоксик) клетките ја регулираат диференцијацијата и пролиферацијата на Б клетките и создавањето на антитела. Знаејќи го овој факт, ги оправдуваме ниско добиените вредности на ЦД19 и ЦД20 молекулите кај сите испитувани групи. Редуцираните вредности на ЦД4 клетките, претпоставуваме дека ја инхибираат нормалната трансмисија на сигналите од антиген презентирачка клетка кон Т и Б клеточната популација. Намалениот и селектиран прием на импулсите побудува помал број на клетки откаде и имуниот одговор е послаб. Со оглед на тоа дека во оваа состојба рамнотежата на имуниот одговор превалира во негативен правец крајниот исход е иницијација или пак експанзија на веќе постоечката

патолошка состојба. На овој начин ги толкуваме намалените вредности на ЦД4, ЦД8, ЦД 19 и ЦД 20 молекулите кај пубертетската, јувенилната и рапидно прогресивната пародонтопатија.

ЦД4 молекулите покрај нивната функција во диференцијацијата и пролиферацијата на Б клеточната лоза, од каде потекнува и трансформацијата во плазма клетки и продукцијата на антитела, поседуваат и способност на стимулаторна активност врз супресорските ЦД8 клетки. Впрочем, ЦД4 клетките се главни индуктори на супресорските ЦД8 молекули и тој вид на супресор индуцирачки Т клетки обично се појавуваат подоцна во имуниот одговор и индуцираат пролиферација на ЦД8 цитотоксични или супресорски Т клетки. Бидејќи ЦД4 клетките делуваат врз ЦД8 клетките тие ја потенцираат нивната супресорска активност и ја влошуваат веќе настанатата патолошка состојба што се огледа и во добиените резултати на нашето истражување. Најверојатно, во целата оваа активност посебна улога има онаа лоза на ЦД4 клетките која делува на индукција на ЦД8 молекулите.

Испитуваните НК (natural killer) клетки, кај пубертетската, јувенилната и рапидно прогресивната пародонтопатија се во границите на нормала, па оттука направената статистичка анализа помеѓу испитуваната и контролната група пред терапија не покажа статистичка значаност на разликите.

Сметаме дека наодите на нашите испитаници по однос на овие молекули е логичен бидејќи овие клетки го уништуваат антигенот со дефинирани и крајно неимунолошки механизми, па клетките наречени природни убијци, претпоставуваме дека се одговорни за целуларната цитотоксичност без првична сензибилизација. НК (natural killer) клетките поседуваат рецептори кои ги препознаваат пептидите поврзани

со МНС класаII молекули. Цитоцидната активност е иницирана кога еден “алтериран“ пептид се ослободува од аналогниот протеин од интрацелуларниот паразит и е презентиран на НК клетките. Ако НК клетките не го препознаваат пептидниот антиген, тој ќе ја уништи зафатената клетка. Т клетките поседуваат специфичен антигенски рецептор кој е означен како Т клеточен антигенски рецептор (TCR). Овој TCR ги препознава пептидите поврзани со МНС класаI или класаII молекули. ЦД4+ корецепторот се врзува со МНС класаII молекули, а ЦД8+ корецепторт се врзува со МНС класаI молекули. ЦД4+Т клетките се одговорни за пептидните антигени поврзани со МНС класаII молекулите и ЦД8+Т клетките се одговорни за антигените поврзани со МНС класаI молекули. Т клетките бараат и еден додатен сигнал костимулаторен сигнал за да ја дозволат пролиферацијата. Мембраната на ИЛ1 е изложена на клетката која го презентира антигенот само ако околината е соодветна и ако тоа го дозволува костимулаторниот сигнал од Т клетките. Тргнувајќи од ова објаснување се поставува прашањето зошто НК клетките и ЦД8 клетките заедно ги има човечкиот род? Концептуално скоро секоја НК клетка може да биде одговорна за загуба на својата молекула како клетка цел. Одговорот на НК клетките може да биде рапиден, а наспроти него само мал дел од ЦД8 клетките може да одговорат на експресија на нови антигени. Во споредба со НК клетките одговорот на ЦД8 Т клетките е посензитивен и порапиден отколку оној на НК клетките при повторната втора експозиција на некој антиген. Trinchieri(122) Бидејќи е познато дека интеракцијата помеѓу антигените и макрофагите доведува до активација на НК клетките, нивниот непокачен број кај нашите пациенти би можел да се објасни и со слабата активност на макрофагите кај нив што условува и слаба првична одбрана од

надворешниот антиген и можност за продлабочување на инфламацијата.

Претпоставуваме дека намалените вредности на ЦД4, ЦД8, ЦД19 и ЦД20, како и нормалните вредности на ЦД16 клетките во предтерапискиот период кај сите три клинички форми, одат во прилог на супримиран имун одговор, чии носители се ЦД4 и ЦД8 клетките во која спрега ЦД8 молекулите повеќе ја потенцираат нивната супресорска, отколку нивната цитотоксична активност. Очигледно дека улогата на ЦД16 клетките е споредна во целисходноста на имуниот одговор. Оттука, сметаме дека во оваа фаза на заболувањето во основа лежат пореметените имуни механизми кај овие болни. Супресорските Т лимфоцити ја инхибираат активноста и на Т и на Б клетките. Тие имаат главна улога на негативни регулатори на имуниот одговор: Механизмот на нивното дејство сеуште не е разјаснет но се смета дека тој се базира на дејството на некои солубилни супресорски фактори Damile(20).

После спроведената терапија идентично како и пред терапија кај пациентите со пубертетска, јувенилна и рапидна прогресивна пародонтопатија вредностите на ЦД4, ЦД8, ЦД19 и ЦД20 наспроти контролната група покажаа сигнификантно намалени вредности.

Ваквите добиени наоди посттераписки за нас се очекувани. Со оглед на тоа дека применетата терапија во целост го опфаќа отстранувањето на локалните иритирачки фактори, со дополнителна примена на антибиотик и како таква примарно делува единствено локално, ткивниот одговор би бил позитивен, само во смисол на смирување на воспалителна реакција. Секако дека причините за ваквиот биланс лежат во максималната елиминација на целиот патолошки супстрат од пародонталниот цеп што дефинитивно и резултира во подобрување на

клиничката симптоматологија, но не и во подобрување на имунолошкиот профил на овие испитаници.

Докажано е дека механичката обработка и применетиот антибиотик не влијаат врз општиот имунитетот на организамот. Нашите добиени наоди од направената претрага комплетно се совпадаат со добиените наоди на Yamanaka (129).

Сметаме дека намалените вредности на сите Т и Б субсетови, кај сите три клинички форми наспроти контролата се темели на абериран имун одговор чија корекција не се очекува со спроведената терапија. Намалените вредности одат во прилог на супримиран имун одговор кој во недостиг на адекватни имуни механизми ја продлабочува примарната лезија што резултира во длабоки коскени деструкции. Постојаниот прилив на антиген материјал и инхибирирајќи имунитет го потенцираат неговиот хроницитет и рапиден и фудројантен ток.

Од споредбениот приказ на сите испитувани групи пред и посттераписки може да се забележи абсолютна несигнификантност кај сите испитувани параметри кај сите три клинички форми на рано појавена пародонтопатија. Проследувајќи го имунолошкиот статус пред и после терапија евидентирајме лесно, но несигнификантно намалување на лимфоцитните субсетови кај сите испитаници. Овие наоди што произлегоа од нашата спроведена посттераписка статистичка обработка ни даваат за право да го потврдиме фактот на ослабнат имунитет, каде имуните механизми се нарушени, диригирајќи помалку или повеќе назначена супресија, која се одразува на локално ниво, поточно на пародонтално ткивниот комплекс. Инхибирирајќи имунитет, дури и при минимално присуство на локални иритирачки фактори условува тешки деструкции на алвеоларната коска, со што го потенцира фактот на абериран имун одговор, а не на локален иритирачки фактор.

Докажано е дека скоро секој имун одговор е под позитивна и негативна контрола Davis(22). Одговорни клетки на овој план се клетките помагачи (ЦД4) и клетките супресори (ЦД8). Бидејќи помагачите главно ја регулираат пролиферацијата на Б-клетките, а супресорите ја инхибираат активноста и на Т и на Б клетките, во физиолошки услови тие имуниот одговор го држат во рамнотежа. Во услови на намалени вредности на ЦД4 имаме намалена диференцијација и пролиферација на Б клетките и добиваме ниски вредности на ЦД19 и ЦД20 молеките кои се одговорни за хуморалниот имун одговор.

Stites(108) тврди дека откога било кој антиген ќе навлезе во организмот и ќе ги активира и ЦД4 и ЦД8 молекулите, тие добиваат особини на рецептори, кои се одговорни за интеракцијата меѓу Т клетките и антигёнот, т.е. на некој начин се додатни лепила кои се во функција на започнување на клеточната активација.

Врз основа на ова сознание се базира и нашето толкување на добиените наоди во нашата претрага. Намалените вредности на ЦД4 и ЦД8 клетките се помалку ќе имаат улога на рецептори и се помалку ќе ја реализираат интеракцијата помеѓу Т клетките и антигенот. Во услови на супресија, постојан прилив на било каков антиген, кој се уште е од непозната природа се повеќе ќе ја продлабочува настанатата ткивна деструкција, од каде и потекнува хроничниот прогредиентен ток на заболувањето. Експерименталната индукција на клеточно условениот имунитет во пародонталните ткива кај мајмуни се карактеризира со масивна ткивна деструкција, вклучувајќи тука забележителен губиток на коска, редуциран број на фибробласти и раскинување на колагените влакна. Овој податок сугерира дека загубата на алвеоларна коска како резултат на клеточно условената имуна реакција е резултат на директното дејство на Т клетките или поради Б клеточната активација.

Експерменално изолирани лимфоцити од пародонтопатични ткива продуцираат поголема количина лимфокини кога ќе стапат во контакт со дентален плак или бактерии од дентален плак што ни сугерира дека лимфоцитите се веќе сензибиизирани на соодветните периопатогени што доведува и до ослободување на фактор кој ја стимулира коскената ресорпција. Со оваа касна целуларно условена имуност кај пародонтопатијата го објаснуваме несигнификантното зголемување на НК клетките бидејќи тие се одговорни за првична одбрана на организмот. Од испитуваниот однос ЦД4/ЦД8 кај пациентите со пубертетска, јувенилна и рапидно прогресивна пародонтопатија може да се забележи дека тој е во граници на нормала т.е. лесно е зголемен над онаа вредност која е евидентирана кај контролната група. Направената статистичка анализа укажа на несигнификантност на разликите помеѓу нив. До идентични наоди дојдовме и после направената статистика помеѓу контролната група и трите испитувани клинички ентитети и после спроведената пародонтална терапија.

Во целиот опсервационен период вредностите на ЦД4 и ЦД8 клетките беа намалени, пред и посттераписки кај сите клинички форми наспроти вредностите на контролната група. Ваквиот наод го објасниме со супримиран имун одговор. Сепак односот помеѓу ЦД4/ЦД8 е во границите на нормала, односно не е помал од 1.5. Ваквиот наод е последица на паралелно намалените вредности на двете субпопулации на Т клетките, кои математички пресметани го одржуваат овој однос нормален. Дискретното превалирање на вредностите на експерименталните групи над добиените вредности на контролата оди во прилог на нарушени имунорегулаторни механизми. Лесното пагање на хелперите што иницира зголемување на односот ЦД4/ЦД8 кај испитуваните групи доведува до намалување на Б клеточната

активација, намалената продукција на антитела како последица на супримирање на Б клеточната диференцијација и активација на ЦД8 супресорните клетки. Овие опсервации сугерираат на имунорегулаторни промени подржувајќи го постулатот дека Т клеточната регулација на Б клетките е дисфункционална кај рано појавената пародонтопатија кај младата популација. Т клеточната дисрегулација би можела да резултира во ослабната активација на ИгГ, ИгА или ИгЕ носечки Б клетки, но најважен аспект на поликлоналната Б клеточна активација е дека тој може да доведе до продукција на солубилен интерлеукин 1 кој ги активира остеокластите и го спречува имунолошкото “чистење” на патогенот Davis (22).

Caranza добил вредности за односот ЦД4/ЦД8 2:1 кај гингивитис кај деца и кај здрави индивидуи а однос 1:1 кај адултна и јувенилна пародонтопатија. Овие наши наоди се во согласност со Okada(78), Stashenco(105), и Celenlligil(11). Наспроти нив Katz(46) кај дел од неговите испитаници евидентирал зголемен однос на ЦД4/ЦД8 молекулите. Неговиот наод авторот го објаснува со можноста дека микроорганизмите од деталниот плак во улога на поликлонални Б клеточни активатори може да го иницираат заболувањето преку неспецифично стимулираните Б клетки во околните ткива. Овие стимулирани Б клетки кои се преобликуваат во плазма клетки лачат фактори од типот на ИЛ-1 кој би можел да биде одговорен за губиток на пародонталните ткива. Nagasawa(74) добил намален однос ЦД4/ЦД8 во својата студија.

Од направената статистичка анализа на односот ЦД4/ЦД8 пред и посттераписки кај сите испитувани групи евидентна е апсолутна несигнификантност на вредностите на разликите. Сметаме дека ваквиот наод оди во прилог на нашата претпоставка дека вредностите на

имунокометентните клетки не може да се променат после спроведената конзервативна терапија зошто во нивна основа лежат вродени пореметувања на некој сеуште непознат сегмент на имуниот одговор. Највероватно станува збор за абериран имун одговор, чии основни двигатели засега се од непозната природа.

Во имунопатогенезата на јувенилната пародонтална болест јачината на имуниот одговор не зависи само од простото бројење на Т и Б клетките туку во голема мера зависи од функционалната способност на имунокомпетентните клетки носители на имуниот одговор Van Dyke(123), Genko(36), Lechner(59), Suzuki(110), Donaldson(26) . Па од тута, проследувањето на функционалната способност на лимфоцитите е далеку порелевантен показател за имуната компетентност.

Литературата која ни беше на дофат, изобилува со податоци за нарушената бластогенеза и раната појава на пародонтална болест. Така, Takahashi(113), рапортирал дека пациенти кои покажуваат екстремно депримирана бластогенеза на анти ЦДЗ моноклонални антитела, се лесно подложни на системски и инфективни заболувања. Овој Т клеточен пролиферативен тест, исто така би можел да се користи во тестирање на приемчив организам за пародонтопатија во која е асоцирана Т клеточната функција. Во склоп на добиените наоди авторот вели дека пациентите кои покажуваат депримирана бластогенеза би можеле да се дијагностицираат како компромитирани организми кои се предиспонирани спрема инфективни заболувања, дури и ако истите не им се сеуште дијагностицирани.

Mackler(67) испитувајќи ја бластогенезата кај пациенти со адултна пародонтопатија, после направената специфична стимулација ин витро со пародонталните патогени утврдиле зголемена бластогена пролиферација на имуните клетки. Авторите сметаат дека природата

на оваа интеракција помеѓу бактериските препарати и клетките кои учествуваат во одбрамбените механизми, се одговорни за појавата, јачината и текот на опсервираните клинички алтерации и косвената деструкција кај пародонталната болест. Овие наоди се во согласност со наодите на Димитровски(24) кој исто добил покачени вредности за пролиферација на лимфоцитите кај пациенти со адултна пародонтопатија.

Наспроти нив, студиите за имуните механизми кај јувенилната пародонтопатија понудуваат нови сознанија, дијаметрално различни од оние кои произлегоа од испитувањата на адултната пародонтопатија. Бластната трансформација кај јувенилната пародонтопатија е предмет на истражување во многу трудови, од кои произлегуваат ставови кои не се унифицирани и покрај тоа што во многу-шешта се совпадаат. Така Lechner(59) потврдил инсуфициентна бластна трансформација кај јувенилна пародонтопатија. Овие резултати имплицирале селективна клеточна имунодефициенција и неадекватна имунолошка одбрана од присутните периодогени. Исто и Smith(101) покажал супримирана лимфоцитна бластогенеза кај млади во споредба со здрави и пациенти со адултна пародонтопатија. Donaldson(26), Tew(119), Ivanyi(40) утврдиле дека нестимулираните лимфоцити во култура од млади пациенти со пародонтопатија покажале пониски вредности. Намалената инкорпорација на тимидинот во нестимулираните лимфоцити во култура кај пациенти со јувенилна пародонтопатија индицира супримирана автологна мешана лимфоцитна реакција чија инсуфициенција може да рефлектира абериран клеточен одговор и регулаторна дисфункција.

Спротивно на наодите на претходните автори Seymour (91) во неговата студија ја потврдува нормалната лимфоцитна бластогенеза за

стимулирани култури. На тој начин тој ја потврдил теоријата на нестимулиран инхибиран лимфоцитен одговор.

Smith(101) докажува намален пролиферативен одговор на периферните мононуклеарни клетки од пациенти со рано појавена пародонтопатија после стимулација со митогени стимуланси (фитохемаглутинин) Patters (83) следејќи ја лимфоцитната бластогенеза направил корелација помеѓу клеточниот имун одговор и бактериските антигени од денталниот плак. Во неговата анализа ја потенцира врската помеѓу грам негативните бактерии и имуниот одговор. Тој грам негативните микроорганизми ги потенцира како основни двигателни нарушениот имун одговор чиј краен исход е рана и брза деструкција на пародонтално ткивниот комплекс.

Нашите добиени наоди од направениот тест на лимфобластна трансформација пред терапија кај пубертетската форма укажаа на лесно намалени вредности наспроти вредностите на контролната група. Направената статистичка анализа со примена на студентовата *t*-дистрибуција укажа на несигнификантност на разликите помеѓу сите испитувани клинички форми и контролната група ( $p < 0,1$ )

На спроти нив кај пациентите со јувенилна и рапидно прогресивна пародонтопатија евидентирани се дискретно зголемени вредности над оние на контролната група. Но, статистиката и овде покажува несигнификантност. Лесно намалените вредности кај групата пациенти со пубертетската клиничка форма ги објаснуваме со намалена реактивност која е условена од нарушена функционална способност на имунокомпетентните клетки.

Во услови на веќе постоечка стимулација од одредени, непознати патогени кај испитуваните групи кои ин витро се подложени и на дополнителна стимулација со одредени митогени логично би било да се

предизвика зголемена лимфоцитна бластогенеза со што би овозможиле солиден и целисходен имун одговор. Потенцираниот имун одговор би бил последица на двојната стимулација, еднаш во услови ин виво под дејство на патогениот агенс и по втор пат во експериментални услови под дејство на одредени митогени ин витро. Со оглед на тоа дека кај пубертетската клиничка форма ЛТТ тестот покажа лесно намалени вредности, па споредени со вредностите на контролната група не резултираа во статистичка значајност на разликите, сметаме дека имунитетот кај овие испитаници е супримиран, откаде и претпоставуваме дека потекнуваат промените на пародонталноткивниот комплекс.

После спроведената терапија кај пубертетската, јувенилната и рапидно прогресивната пародонтопатија добивме намалување на вредностите на лимфоцитите кои се стимулирани со фитохемаглутинин, конкавалинА и протеинА стафилокока. Направената статистичка анализа помогува да се утврди дали разликите помеѓу вредностите на контролната група и вредностите на испитаниците кои ги оформија трите клинички форми, укажа на висока статистичка значајност на разликите каде ( $p<0,001$ ). Причините за така добиените наоди претпоставуваме дека се резултат на нарушените имунорегулаторни механизми. Имено, после спроведената терапија најголем дел од пародонталните патогени беа елиминирани, благодарение на механичкиот третман кој се состоеше во отстранување на денталниот плак и сите други локални иритирачки фактори кои се дополнителни фактори во локалната имунопатогенеза. Во услови на минимално присуство на локални иритирачки фактори ин виво имунокомпетентните клетки се минимално специфично стимулирани од некои периодични перипатогени, па оттука после направената стимулација ин витро не резултира со адекватна бластогенеза. Подоцна

при повторната стимулацијата ин витро која е одговорна за пролиферација на далеку поголем број на клетки, отколку при стимулацијата ин виво добивме намалени вредности на бластогенезата, кои споредени со добиените вредности на контролната група резултираа во висока статистичка значајност на разликите. Активацијата на лимфоцитите е главен показател на функционалната способност на Т и Б клетките, чија пролиферација е неопходна после антигенската стимулација онаму каде што имаме задоволителен имун одговор. Вака пролиферираните клетки во лимфоцитната лоза се битен показател за нивната имунокомпетентност. Добиените вредности на нашите испитаници беа намалени, наспроти вредностите на контролната група, но се движеа на долната граница од стандардно утврдениот дијапазон на нормалните вредности за ЛFT- тестот. Оттука добиените намалени вредности кај сите испитувани клинички форми, ги толкуваме како одредена дискрепанца во некој засега непознат сегмент на имунокомпетентните клетки кој резултира во супримиран реактивитет. Корелациите на испитувањата на реактивноста на лимфоцитите т.е. нивното бластно трансформирање во присуство на стимулирачки супстанци со другите автори покажаа различни наоди. Така некои автори Ivanyi (40), Lechner(59), Suzuki (109), Димитровски(24), Tew(119), Smith(101) добиле намалување на реактивноста на лимфоцитите што ја објаснуваат со “имуносупресивното“ дејство на постоечките микроорганизми. Во својата студија Lechner et al проучувајќи го и целуларниот и хуморалниот имунитет кај пациенти со јувенилна и постјувенилна пародонтопатија ја презентирале хипотезата за интерпретација на јувенилната пародонтопатија како селективна целуларна имунодефициенција која се манифестира преку ослабната (оштетена)

стимулација на лимфоцитната трансформација предизвикана од грам негативните бактерии од денталниот плак. Према нивната теорија некои грам негативни бактерии може да имаат токсичен ефект врз сензибилизираните лимфоцити со што ке им го оневозможат стварањето на ДНА, а со самото тоа и растењето и пролиферацијата, но не го спречуваат ослободувањето на лимфокини кои доведуваат до продлабочување на ткивната деструкција. Губитокот на потпорното ткиво на забите е рапиден и забите кои први никнуваат најрано и се зафатени со заболувањето. Деструкцијата би можела да биде и не само резултат на оштетениот лимфоцитен одговор спрема бактерии но исто така и поради ослободување на остеокластичен фактор и фактор кој ја инхибира миграцијата на полиморфонуклеарите.

Наспроти нив Seymour(91) добил нормална реактивност независно од стадиумот на болеста. Во контекс на овие хетерогени наоди тој сугерира редовно испитување на лимфоцитната реактивност во различни фази на болеста бидејќи таа може да даде конкретна слика за текот на пародонтопатијата.

Од споредбениот приказ на вредностите кај сите испитувани клинички форми пред и посттераписки може да се евидентира висока статистичка значајност на разликите помеѓу сите испитаници.

Кај испитаниците кај кои ЛТТ тестот беше изведен пред терапија покажа сигнификантно зголемени вредности наспроти вредностите добиени после терапија кај истите испитаници ( $p<0,001$ ) кај сите три испитувани групи. Ваквиот наод го објаснуваме со двојната стимулација специфичната и неспецифичната која има стимулативен ефект врз пролиферацијата на лимфоцитната лоза пред терапија. Овој механизам се одразува на вредностите кај сите испитаници во споредба со вредности добиени после терапија кај сите три клинички форми. Во

услови на елиминиран специфичен фацтор после терапија, бластната трансформација единствено е стимулирана од неспецифичните митогени во услови ин витро. Овој вид на стимулација иницира намален бластоген одговор што е толкување на нашите добиени наоди.

Дали промените во имунолошката реактивност што е евидентна од нашите испитувања е причина за иницијација и еволуција на пародонтопатијата која има брз и рапиден губиток или пак аберираниот имун одговор е последица на локалните ткивни збиднувања е дилема за чие разјаснување се потребни посуптилни истражувања.

## ЗАКЛУЧОЦІ

## ЗАКЛУЧОЦИ

---

Од добиените наоди на нашето истражување на пародонталниот и имунолошкиот статус кај пациенти со пубертетска, јувенилна и рапидно прогресивна пародонтопатија ги извлековме следните заклучоци:

1. Кај сите испитувани клинички форми пред спроведената терапија, евидентирана е лесна акумулација на дентален плак, што логично корелира со не многу назначена гингивална инфламација. Наспроти овие клинички наоди утврден е висок степен на коскена деструкција. Длабочината на пародонталните цепови кај најголем дел од испитаниците се движеше помеѓу 3 и 6 милиметри.
2. После спроведената терапија која се состои од конзервативен пародонтолошки третман дополнет со антибиотик-Клиндамицин кај сите три испитувани групи пубертетската, јувенилната и рапидно прогресивната пародонтопатија, индексните вредности на дентален плак и гингивална инфламација се намалени поради елиминираниот локален иритирачки фактор и санираната инфламација. Добиените вредности за длабочината на пародонталните цепови не отстапуваат многу од оние измерени пред спроведената терапија и ја задржаат истата индексна вредност.
3. Испитувајќи го имунолошкиот статус, преку проследување на Т ЦДЗ и Б клетките, и нивните субсетови, кај сите испитувани клинички форми (пубертетска, јувенилна и рапидно прогресивна) пред терапија утврдивме намалени вредности наспроти добиените вредности на контролната група откаде и  $p<0.001$ . Вака добиените наоди ја

наметнуваат претпоставката за нарушени имунорегулаторни механизми кои иницираат супримиран имун одговор.

4. Редуцираните вредности на ЦД4 клетките најверојатно ја инхибираат нормалната трансмисија на сигнали насочена кон Т и Б лимфоцитната популација, па отаму и нивните намалени вредности.

5. Супримириот и селектиран прием на импулсите влијае инхибиторно врз диференцијацијата и пролиферацијата на имунокомпетентните клетки, што ја ремети физиолошката имуна рамнотежа, со превалентност во негативен правец, што е и наше толкување за намалените вредности на Т и Б клеточните популации.

6. Со оглед на тоа ЦД16 молекулите се уште и природни клетки убијци и циљано уништуваат вируси и туморски клетки, а нивниот одговор е најцелисходен при примарна сензибилизација со одредени антигени логични се и добиените наоди на НК (natural killer) клетките кај сите испитувани клинички форми и пред и после терапија да не се зголемени во однос на контролната група, токму поради хроничниот карактер на заболувањето.

7. После применетата терапија кај пациентите со пубертетска, јувенилна и рапидно прогресивна пародонтопатија добивме намалени вредности наспроти контролната група што резултираше во висока статистичка значајност на резултатите каде  $p < 0.001$ .

8. Намалените вредности на Т и Б лимфоцитите и нивните субсетови, кај сите три клинички форми на пародонтопатија наспроти контролната група и пред и после терапијата се темели на абериран имун одговор со инхибиирани имуни механизми. Потенцираната

супресија ја продлабочува примарната лезија и резултира во длабоки коскени деструкции. Постојаниот прилив на периопатогените и инхибиријаниот имун одговор го потенцираат хроницитетот и рапидниот и фудроајантен ток на пародонтопатија кај младата популација.

9. Апсолутната несигнификантност која е евидентирана помеѓу сите испитувани групи пред и посттераписки ја објаснуваме со присутиот намален имун одговор на кој што не влијае конзервативниот пародонтален третман. Со тоа го потенцираме фактот за превалентност на абериран имун одговор, а не на локалните иритирачки фактори кај овој вид на пародонтално заболување.

10. Испитуваната функционална способност на имунокомпетентните клетки во предтерапискиот период кај пубертетската форма укажа на несигнификантно намалени вредности во споредба со добиените вредности на контролната група. Кај јувенилната и рапидно-прогресивната форма на пародонтопатија евидентирани се дискретно зголемени вредности но без статистичка значајност на разликите наспроти вредностите на контролната група.

11. Добиените намалени вредности после терапија за реактивноста на Т и Б лимфоцитите стимулирани *in vitro* кај сите три испитувани групи во однос на контролната група ги објаснуваме како одредена дискрепанца во некој за сега непознат сегмент на имунокомпетентните клетки кој резултира во супримирана реактивност.

12. Статистичката анализа помеѓу испитаниците во пред и после терапискиот период покажа високо сигнификантна разлика кај сите испитувани групи. Во услови на елиминиран специфичен фактор *in vivo*, бластната трансформација е стимулирана само од неспецифичните митогени *in vitro*, а високо намалените вредности ја покажуваат слабата активност на лимфоцитите од која произлегува неадекватна и нецелисходна заштита на пародонтално ткивниот комплекс која доведува до рана и рапидна деструкција на истиот.

13. Заклучок е слабата активност на лимфоцитите кои даваат неадекватна и неефикасна заштита на пародонталните ткива и би можела да биде една од причините за рана и рапидна деструкција на пародонтално ткивниот комплекс.

## *ЛИТЕРАТУРА*

---

## ЛИТЕРАТУРА

---

1. Allegreti N., Andreis J., Culo F. Imunologija Skolska knjiga, Zagreb, 1991 12-5
2. Altman L.C., Page R.C., Vandersteen G.E., et al Abnormalities of leucocyte chemotaxis in patient with various forms of periodontitis J. Periodont Res 1995;20:553-63
3. Baer P.N. (1971) The case for periodontosis as a clinical entity. Journal of Periodontology 42:518-520.
4. Bartova J., Kratka-Opatrna Z., Prochaznova J et all. Th<sub>1</sub> and Th<sub>2</sub> cytokine profile in patients with early onset periodontitis and their healthy siblings. Mediators. Inflamm. 2000; 9 (2): 115-20.
5. Berlungh T, Wellfelt B, Lijenberg B, Lindhe J. Some local and systemic immunological features of prepubertal periodontitis. J. Clin Periodontol, 2001; 28:113-120
6. Bujas Z Uvod u metode eksperimentalne psihologije Zagreb 1974
7. Butler J.H.: A familial pattern of juvenile periodontitis (periodontosis) J Periodontol 40:115 1969
8. Carranza A. Fermin . Ir ; Michael G. Newman Clinical periodontology – 8<sup>th</sup> edition 1996
9. Caton J.G., Lowenguth R.A. Classification and diagnosis of periodontal diseases. California Dental Association Journal 21(11):

23-34 November 1993.

10. Celenligil H., Kansu E., Eratlay K: Juvenile and rapidly progressive periodontitis. Peripheral blood lymphocyte subpopulations. *J. Clin Periodontol* 1990; 17: 207-210.
11. Celenligil H., Kansu E., Ruacan S., Eratlay K., Caglayan G. In situ characterization of gingival mononuclear cells in rapidly progressive periodontitis. *Journal of Periodontology* 64(2): 120-71, 1993 Feb.
12. Chatila T., Wong R., Young m., et al 1989 An immunodeficiency characterized by defective signal transduction in T lymphocytes *The New England Journal of Medicine* 320,696-702
13. Chen P, Park.B, & Genco.R.J. (1983) Immunologic profile of patients with juvenile periodontitis. *Journal of Dental Research* 62,273, abstract 933.
14. Ciancola L.L, Genco R.I, Patters M.R, McKenna I. & Van Oss C.J (1971) Defective polymorphonuclear leukocyte function in a human periodontal disease. *Nature* 265.445-447.
15. Clerugh V., Taugnait A. Periodontal diseases in children and adolescents. I Aetiology and Diagnosis. *Dent update* 2001 Jun; 28(5): 222-30,232.
16. Clerugh V., Taugnait A. Diagnosis and management of periodontal diseases in children and adolescents. *Periodontol* 2000-2001; 26:146-68.

17. Cogen B.B., Roseman J.M., Al-Joburi W.etc, (1996) Host factors in juvenile periodontitis. Journal of the Dental Research 65,394-399
18. Cohen W & Morris A.I. 1961 Periodontal manifestations of cyclic neutropenia Journal of Periodontology 32, 159-168
19. Dahllof G., Modeer T., Otteskog P., Sundquist K.G. Subpopulations of lymphocytes in connective tissue from phenytoin - induced gingival overgrowth. Scand. J. Dent. Res, 93(6): 507-12, 1985 Dec.
20. Damile N.K. Lymphocytes J Clinic Immunol. 1982; 32:1-6
21. Darby I., Curtis M. Microbiology of periodontal disease in children and young adults. Periodontol 2000-2001; 26:33-53..
22. Davis M.M., Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. Nature 1988; 334:395.
23. Delaney J.E., Kornwan K.S. Microbiology of subgingival plaque from children with localized prepubertal periodontitis. Oral Microbiol. Immunology 1987 Jun; 2(2):71-6.
24. Димитровски В. Промени во имунолоската реактивност кај заболени од пародонтална болест Докторска дисертација Скопје 1990

25. Dolby A.E (1986) Cellular and soluble mediator components of the local immune response to dental plaque. *Journal of Clinical Periodontology* 13; 928-931.
26. Donaldson S.L., Ranney R.R., Tew J.G. B-Lymphocyte blastogenesis in response to periodontitis-associated bacteria. Kinetics and proportion of total response. *J Periodontol* 1984 Jun 55; 359-63.
27. Ebersole J.L., Steffen M.J., Cappelli D. Longitudinal human serum antibody responses to outer membrane antigens of *actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol* 1999 Nov; 26(11): 732-41.
28. Ellegaard, B., Borregaard, N & Elegaard, J. (1984) Neutrophil chemotaxis and phagocytosis in juvenile periodontitis. *Journal of Periodontal Resarch* 19, 261-268.
29. Firatly E, Gürel N, Efeoglu A, Cebeci I. Generalized prepubertal periodontitis. A report of 4 cases with the immunological findings *J Clin Periodontol* 1996; 23; 1104-1111.
30. Firatly E; Kantarci A; Cebeci I, et all. Association between HLA antigens and early onset periodontitis. *Journal Clin. Periodontol* 1996; 23: 563-566.
31. Fourel J. (1974) Periodontosis, juvenile periodontosis or Gottlieb syndrome? Report of 4 cases. *Journal of periodontology* 45 234-237

32. Gainet J., Dang P.M., Chollet - Martins et all. Neutrophil dysfunctions, IL-8 and soluble L-selection plasma levels in rapidly progressive versus adult and localized juvenile periodontitis: variations according to disease severity and microbial flora.
33. Gemmell E., Feldner B., Seymour G.J., CD45RA and CD<sub>45</sub> RO positive CD<sub>4</sub> cells in human peripheral blood and periodontal disease tissue before and after stimulation with periodontopathic bacteria. *Oral Microbiol. Immunology* 1992 Apr; 7(2): 84-88.
34. Gemmell E., Woodford V., Seymour G.J. Characterization of T lymphocyte clones derived from *Porphyromonas gingivalis* infected subjects. *Journal of Periodontal Research* 31 (1): 47-56, 1996 Jan.
35. Genko R.J., Christersson, L.A & Zambon, J.J. 1986 Juvenile periodontitis. *International Dental Journal* 36, 168-176.
36. Genko R.J. 1992 Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J. Periodontol* 63:338-355
37. Gottlieb, B: Parodontal pyorrhea and alveolar atrophy. *J. Am. Dent. Ass.* 1:2196, 1928
38. Haubek D., Enkibi O., Poulsen K., Poulsen S., Benzarti N., Kilian M. Early-onset periodontitis in Morocco is associated with the lightly leucotoxic clone of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J. Dent. Res* 2001 Jun; 80(6): 1580-3.

39. Hodge P., Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontol 2000-2001*; 26:113-34.
40. Ivanyi I., and Lehner T. Lymphocyte transformation by sonicates of dental plaque in human periodontal diseases. *Arch Oral Biol* 16; 1117-1971.
41. Jenkins W.M., Papanou P.N. Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents. *Periodontol 2000-2001*; 26:16-32.
42. Johansson A. D., Nilsen R., Knudsen G.E. In situ characterization of mononuclear cells in human chronic marginal periodontitis using monoclonal antibodies. *Journal of Periodontal Research* 1986; 21: 113 – 25.
43. Johnson N.L., Leone F.C. Statistics and Experimental design in Engineering and the Physical Sciences New York ,1964
44. Johnson, R.J. Matthews, J.L., Stone M.J., Hurt, W.C. & Newman J.T. 1980 Immunopathology of periodontal disease.I. Immunologic profile in periodontitis and juvenile periodontitis. *Journal of periodontology* 51,705-712
45. Kachlany S.C., Fine D.H., Figurski D.H. Secretion of RTX leukotoxin of *Aktinobacillus actinomycetem comitans*. *Infect Immune* 2000 Nov; 68 (11): 6094-100.
46. Katz J; Goultschin J; Benoliel R and Schlesinger M.

Peripheral T lymphocyte subsets in rapidly progressive periodontitis.  
J. Clinic Periodontol 1988; 15:266-268.

47. Kerebel R., Fourel J &Giergean Guerithault S. (1975)  
Parodontolyse aigui juvenile. Etude clinique et ultra stukturale.  
Actualites Odonto- Stomatologiques 112, 603-616

48. Kimura S, Fujunoto N, Okada H. Impaired autologus  
mixed-lymphocyte reaction of peripheral blood lymphocytes in adult  
periodontitis Infect Immun 1991; 59:4418-4424.

49. Kinane D.F. Periodontal disease in children and  
adolescents: introduction and classification. Periodontol 2000-2001;  
26:7-15.

50. Kinane D.F., Lappin D.F. Clinical pathological and  
immunological aspects of periodontal disease. Acta Odontol Scand  
2001 Jun 59:154-60.

51. Kinane DF; Johnston FA; Evans C.W. Depressed helper  
to suppressor T-cell ratios in early-onset forms of periodontal  
disease. J. Period. Res. 1989; 24:161-164.

52. Кораќ Д. Клиничка имунологија и алергијске болести код  
деце Медицинска књига, Београд Загреб 1988; 12-6

53. Kornman K.S., Manti F., Goldschneider I.; Peripheral  
blood lymphocyte populations in ligature-indused periodontitis J  
Periodont. Res 1982; 17:469-71

54. Kozlowski L.M., Soulika A.M., Silverman G.J., Lambris

J.D., Levinson A.I. Complement activation by B cell superantigen.  
Journal of Immunology 157(3):1200-6, 1996 Aug 1

55. Kurihara H., Murayama J., Warbington M.L. et all (1993). Calcium dependent protein kinase C activity of neutrophils in localized juvenile periodontitis. Infection and Immunity 61, 3137-3142.
56. Lanier L.L., Phillips J.H., Hackett J. et al 1986 Natural killer cells: Definition of a cell type rather than a function Journal of Immunology 137, 2735-2739
57. Lavine, W.S, Maderazo E.G, Stolman J, et all (1979). Impaired neutrophile chemotaxis in patient with juvenile and rapidly progressive periodontitis. Journal of Periodontal Research 14, 10-19.
58. Le Deist F., Thoenes G., Corado J et all (1991) Immunodeficiency with low expression of the T cell receptor /CD<sub>3</sub> complex. Effect on T lymphocytes activation. European Journal of Immunology 21, 1641-1642.
59. Lechner T., Wilton M., Ivanyi L & Manson I.D (1974) Immunological aspects of juvenile periodontitis. Journal of Periodontal Research, 261-272
60. Lewinson A.J., Kozlowski Z., Zieng I., Wlegtley Z. B – cell super antigens: definition and potential impact on the immune response Journal of Clinical Immunology 15 (6) : 26 – 36 1995 Nov.
61. Liljenberg B., Lindhe J. Juvenile periodontitis-some

microbiological, histopathological and clinical characteristics. Journal of Clinical Periodontology: 1980;7:48-61.

62. Listgarten, M.A. 1987 Nature of periodontal diseases: Pathogenic mechanisms. Journal of Periodontal Research 22, 172-178

63. Loe H., Silness J.: Periodontal disease in pregnancy I Prevalence and severity Acta Odont. Scand. 21:553 1963

64. Loe H., Theilade E. & Jensen S.B. 1965 Experimental gingivitis in man. Journal of Periodontology 36,177-187

65. Longhurst P., Jonson NW., Hopps R. M. Differences in Lymphocyte and plasma cells between adults and young children deny in inflamed gingival. Journal of Periodontal Research 1977; 48: 705 – 9.

66. Macey M.G., Wilton J.M., Carbon R., Edmonds S., Perry J.D., Mc Carthy D. Leykocite activation and function-associated antigens in inflammatory disease. Agents & Action 38 Spec No: C39. 40, 1993.

67. Mackler B.F. , Altman L.C. , Wahl S. et al : Blastogenesis and lymphokine synthesis by T and B lymphocytes from patients with periodontal disease Infect. Immun., 1974,10, 844-850

68. Mathur A., Michalowicz B.S. Cell-mediated immune system regulation in periodontal diseases. Crit Rev Oral Biol Med

1997;8(1):

76-89.

69. McFarlane C.G & Meinle M.C. (1991) Interleukin-2, interleukin-2 receptor and interleukin-4 levels are elevated in the sera of patients with periodontal disease. Journal of Periodontal Research 26,402-408.

70. Melnick M., Shields E. D. and Bixler D: Periodontosis: a phenotypic and genetic analysis Oral Surg 42:32,1976

71. Meng H.X., Zheng L.F. T cells and T cell subsets in periodontal disease. J Periodont Res, 1989: 24(2): 121-126.Mar.

72. Modeer T., Wondimu B. Periodontal diseases in children and adolescents. Dent. Clin North Ann 2000 Jul, 44(3): 633-58.

73. Mombelli A. Antibiotics in periodontal therapy clinical periodontology and implant Dentistry 3<sup>rd</sup> ed. Copenhagen, Denmark 1997 p.488-507.

74. Nagasawa T. H., Nitta H., Watanabe and I Ishikawa Reduced CD<sub>8</sub>+ peripheral blood T lymphocytes in rapidly progressive periodontitis. Archs Oral Biol. Vol. 40 No 7, pp. 605-608, 1995

75. Newman, M.G.: Current concepts of the pathogenesis of periodontal disease. J. Periodontol.56:734,1985

76. Nonnenmacher C., Mutters R., De Jacoby L.F. Microbiological characteristics of subgingival microbiota in adult

periodontitis, localized juvenile periodontitis and rapidly progressive periodontitis subjects. Clin Microbiol. Infect 2001, April; 7(4): 213-7.

77. Nowell PC. Phytohemagglutinine an initiation of mitosis in culture of normal human leucocytes. Cancer Res. 1980; 20: 462-467

78. Okada H; Kassai Y; Kida T. T lymphocyte subsets in the inflamed gingiva of human adult periodontitis. J. Period. Res. 1984; 19:195

79. Orban B.: Classification of periodontal diseases. Parodontologie, 3,159, 1949

80. Page R. C., Sims T. J., Geissler F., Altman L. C., and Baab D. A. Abnormal leukocytes motility in patients with early onset periodontitis Journal of Periodontal Research 1984, 19: 591 – 94.

81. Page R.C. & Shrroeder H.E 1981 Current status of the host response in chronic marginal periodontitis.Journal of Periodontology 52,472-491

82. Page R. S; Altman L. C. Ebersole J. L., Andersteen G.E. etc. (1983) Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. Journal of Periodontology 54, 197-209.

83. Patters M.R., Chen P., Mc Kenna J., and Genco R.J. Lymphoproliferative responses to oral bacteria in humans with varying of periodontal disease. Infect Immun 1980 Jun, 28:777-84.

84. Patters M.R., Genco R.J., Reed M.J., Mashimo P.A.

Blastogenic response of human lymphocytes to oral bacterial antigens comparisons of individuals with periodontal disease to normal and edentulous subjects. Infect Immunol 1976 Nov, 14:1213-20.

85. Pawelec G., Schneider EM., Wernet P. Human - T cell clones with multiple and changing functions: indication of unexpected flexibility in immune response networks. Immunology Today 1983, 4:275.

86. Ramfjord, S.P.: The periodontal disease index PDI J. Periodontol. 38:602,2967

87. Ranney R.R., Debski B.F., and Tew J.G. Pathogenesis of gingivitis and periodontal disease in children and young adults Pediatric dent 3 :(Special issue) 89,1981.

88. Rocklin Re. Role of cell-mediated immunoresponses Kaplan A. P. Allergy Churchill livingstone, New York 1985 175-82

89. Roder J.C.& Pross H.F.1982 The biology of the human natural killer cell Journal of Clinical Immunology 2, 249-263

90. Saxen L. Juvenile periodontitis Journal of Clinical Periodontology: 1980.7:1-19

91. Seymour G.J., Gemmell E., Reinhardt R.A., Eastcott J., Taubman M.A. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms (review) Journal of Periodontal Research 28(6Pt2): 478-486, 1993 Nov.

92. Seymour G.J., Greenspan J. S. The phenotypic characterization of lymphocyte subpopulation established human periodontal disease Journal of Periodontal Research 1979 1979; 14 : 39
93. Shibata K., Warbington M.L. Gordon B.J., Kurihara H., Wan Duke T.E. Nitric oxide synthase activity in neutrophils from patients with localized aggressive periodontitis. J Periodontol 2001 Aug; 72(8): 1052-8.
94. Sigusch B., M. Beier G., Klinger W., Pfister and E. Glockmann A<sub>2</sub>-step Non-Surgical Procedure and Systemic Antibiotics in the treatment of Rapidly progressive periodontitis. Journal of Periodontol March 2001(Vol 72, No.3).
95. Sigusch B., Eick S., Pfister W., Klinger G., Glockmann E. Altered chemotactic behavior of crevicular PMNs in different forms of periodontitis. J Clin Periodontol 2001, Feb; 28(2): 162-7.
96. Sigusch B., Klinger G., Glockmann E. and Simon H-U. Early -onset and adult periodontitis associated with abnormal cytokine production by activated T lymphocytes. Journal of Periodontology, October 1998 (vol. 69.No.10) 1098-1104.
97. Silnes J., Loe H.: Periodontal disease in pregnancy, II Correlation Between Oral hygiene and periodontal condition Acta Odont. Scand.,22:112 196
98. Sims T. and Page RC: Effects of endogenous and exogenous inhibitors on the incorporation of labeled precursors into

DNA by human mononuclear cells. Infect Immun 38:502, 1982

99. Slots J. (1976) The predominant microorganism in juvenile periodontitis Scandia vain Journal of dental Research 8. St. Charles I.J. Periodontal Diseases: A Major Cause of Tooth loss. American Dental Association (ADA).

100. Slots J; Genco R.J. Black pigmented Bacteroides species, Capnocytophaga species and Actionbacillus Actinomycetemcomitans in human periodontal disease: Virulence factor in colonization, survival, and tissue destruction J. Dental Research 63: 412, 1984

101: Smith S., Bick P.H., Miller G.A., Ranney R.R. et al 1980 Polyclonal B-cell activation: Severe periodontal disease in young adults Clinical Immunology and Immunopathology 16, 354-366

102. Socransky S.S., Haffajee A.D., Smithe and Dibart S. 1991 Relation of counts of microbial species to clinical status at the sampled site. J. Clin. Periodontol 10 766-775

103. Socransky S.S., Haffajee A.D. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: Current concepts. J Periodontol 63: 322. 1992

104. Socransky S.S. 1970 Relationship of bacteria to the ethiology of periodontal disease. Journal of Dental Research 49,248-255

105. Stashenco P., Ramini L.M., Haffajec A.D. et all. Helper and suppressor T cells in periodontal disease. J. Periodont 1985;

20:515.

106. Steven Offenbacher. Periodontal diseases:  
Parthenogenesis Ann Periodontol 1996; 1:821-878.

107. Stoufi ED., Taubman MA., Ebersole JL., Smith DJ., &  
Stashenko PP.(1987) Phenotypic analysis of mononuclear cells  
recovered from healthy and diseased human periodontal tissues.  
Journal of clinical immunology 7, 235-243

108. Stites D. Stobo J., Wells V. Osnovna i klinicka  
imunologija Savremena administracija, Beograd, 1989,5-10

109. Suzuki B. John, Sarah K. Park and William A.Falkler  
Immunologic profile of juvenile periodontitis I. lymphocyte  
blastogenesis and the autologus mixed lymphocyte response.  
Journal of Periodontology 1984.55: 453-60

110. Suzuki J., Rark S., Vincent J., Nauman R., Falkler W.  
Perio-therapy & lymphoblastyc transformation in periodontitis  
patients. J Dent Res 1983, 62 (Abs).

111. Taheuchi H; Kanehisa J; Hori Y et all.  
Imunopathological study of periodontal disease. Localization and  
function of T cell in inflamed human gingiva. Jpn. Assoc. Oral Biol.  
1982; 24:24.

112. Takahashi K, Ohyama H, Kitanaka M, Sawa t, etc.  
Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with  
aggressive periodontitis J.Periodontol; 72; 4 2001 425-437.

113. Takahashi K., Akutsu I., Arai H., Sato N. et al  
Assessment of in vitro interleucin -2 producing capacity of peripheral  
blood lymphocytes from patients with periodontitis. J Clin.  
Periodontol 1997 Jan 24(1):44-50
114. Takahashi K., Nagai A., Satoh N., Kurihara H&  
Murayama J. Studies on the phenotypic and functional  
characterizations of peripheral blood lymphocytes in the patients  
with early -onset periodontitis. Journal of Periodontology 66(5): 391-  
6, 1995 May.
115. Takahashi K., Takigawa M., Hara H., Nagai A. et all.  
Clinical and laboratory studies on a patient with early onset  
periodontitis and her family members. A case report. Journal of  
Periodontology 66(5): 403-12, 1995 May.
116. Taubman M.A, Yoshie H., Wetherell J.R., Ebersole J.L.,  
Smith DJ. Immune response and periodontal bone loss in germ-free  
rats immunized and infected with *Actinobacillus*  
*actinomycetemcomitans*. J. Periodont. Res. 1983; 18:393-401.
117. Taubman, M.A., Yoshie H., Ebersole, J.L., et al 1984  
Host response in experimental periodontal disease. Journal of  
Dental Research 63, 455-460
118. Tew J., Engel P., Mangan D. Polyclonal B- cell activation  
in periodontitis J.Periodont.Res. 24(4):225-241 1989 Jul.
119. Tew J.G., Miller G.A., Greene E.J., et all. Immunological  
studies of young adults with severe periodontitis. II cellular factors. J.

Periodontal. Res. 16:403, 1981.

120. Thoma, K.H.& Goldman, H.M. 1940 Wandering and elongation of the teeth and pocket formation in parodontosis. Journal of American Dental Association 40:302-314

121. Tonetti M.S., Mombelli A. Early-onset periodontitis Ann Periodontol 1999 Dec 4(1):39-53.

122. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. Adv. Immunol 1989; 47:187.

123. Van Dyke E.Thomas, Mary Ann Lester and Lior Shapira The role of the host response in periodontal disease progression. Implications future treatment strategies J periodontal Aug 1993; 64:792-806

124. Vandesteene G.E., B. L. Williams, J.L. Ebersole, L.C. Altman and R.C.Page Clinical, Microbiological and Immunological Studies of a family with a high prevalence of early onset periodontitis, J Periodontol. March 1984.

125. Wannenmacher, E 1938 Umschau auf dem Gebiet der paradentose. Zentralblatt fur die gesamte Zahn. Mund and kiefer heilmunde 3, 81-96.

126. Wassenaar A., C. Reinhardus, T. Thepen, L. Abraham - Inpijn, F. Kievits Cloring. Characterization and antigen specificity of T-lymphocite subsets extracted from gingival tissue of chronic adult Periodontitis patients. Infection and immunity, June 1995, p. 2147-2153 Vol.63

127. Williams. W.J., Beutler E., Erslev A.C.& Lichman M.A. 1983 Hematology 3<sup>rd</sup> edition p.18 New York:McGrawhill
128. William P, McArthur and William B. Clark. Specific antibodies and their potential role in periodontal diseases J. Periodontology 1993; 64:807-818
129. Yamanaka T. Dois, Tajima K., Kanehisa J., Taheuchi H. et al. Marginal periodontitis and the immune system. III Differences in peripheral blood lymphocyte subsets before and after treatment in adult periodontitis patients. Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi 1989 Dec; 30(4): 1040-1046.
130. Yamazaki K., Nakajima T., Aoyage T., Hara K. Immunohistological analysis of memory T lymphocytes and activated B lymphocytes in tissues with periodontal disease. Journal of Periodontal Research 28(5): 324-334, 1993 Sep.
131. Yamazaki K., Nakajima T., Hara K. Immunohistological analysis of T cell functional subsets in chronic inflammatory periodontal disease. Clin Exp Immunology 1995 Mar; 99(3): 384-391.