

O.В. Евдокимова,к.м.н., доцент, зав. кафедрой
микробиологииЕ.П. Котелевец,к.м.н., доцент кафедры микробиологии
А.И. Новак,д.б.н., доцент, профессор кафедры
микробиологииВ.В. Бирюков,

к.м.н., доцент кафедры микробиологии

РязГМУ, 390026, Рязань, Россия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Евдокимова О.В., Котелевец Е.П., Новак А.И.,
 Бирюков В.В. Роль факторов вирулентности
Porphyromonas gingivalis и *Tannerella forsythia*
 в патогенезе заболеваний пародонта: обзор
 литературы. — Клиническая стоматология.—
 2025; 28 (1): 171—178.

DOI: 10.37988/1811-153X_2025_1_171

Роль факторов вирулентности *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia* в патогенезе заболеваний пародонта: обзор литературы

Аннотация. В настоящее время культуральные и молекулярно-генетические методы исследования позволяют получить важные данные о фенотипе вирулентных штаммов для оценки их этиологической значимости в развитии патологического процесса. Факторы вирулентности микроорганизмов обеспечивают специфическое взаимодействие возбудителя с клетками пародонта, помогают уклониться или защитится от иммунных реакций макроорганизма, оказывают прямое повреждающее действие на структурную целостность и функции клеток хозяина. Изучение упомянутых биологических свойств *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia* позволяет прогнозировать вероятность развития заболеваний, оценивать риски возникновения осложнений при манифестиации воспалительного процесса в ткани пародонта. Вместе с этим высокая вариабельность вирулентных свойств, зависимость их синтеза *in vivo* от других фенотипических свойств возбудителя и присутствия других микроорганизмов делают определение этиологической значимости различных факторов вирулентности пародонтопатогенов непростой медицинской задачей. Вирулентные свойства *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia* характеризуются не только видовой специфичностью, но и широким спектром секреции управляемых продуктов метаболизма, повреждающее действие которых избирательно направлено на ткани пародонта. В настоящем обзоре предпринята попытка группировать вирулентные свойства порфиromонад и форзиций по их способности к участию в патогенезе патологического процесса в ткани пародонта от колонизации до нарушения гомеостаза с характеристикой многофункциональности факторов вирулентности. Выделение наиболее важных и ключевых вирулентных свойств пародонтопатогенов может быть использовано для создания новых подходов в разработке алгоритмов этиотропной и патогенетической терапии заболеваний пародонта.

Ключевые слова: вирулентность, пародонтопатогенные бактерии, капсула, фимбрииллы, пориновые белки, секреции управляемые белки, гликопротеины, трипсиноподобные протеиназы, гингипаины, липополисахарид, гликозиды

O.V. Evdokimova,PhD in Medical Sciences, associate professor
and head of the Microbiology DepartmentE.P. Kotelevets,PhD in Medical Sciences, associate professor
of the Microbiology DepartmentA.I. Novak,Doctor of Science in Biology, professor
of the Microbiology DepartmentV.V. Biryukov,PhD in Medical Sciences, associate professor
of the Microbiology DepartmentRyazan State Medical University,
390026, Ryazan, Russia

The role of virulence factors *of Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in pathogenesis of periodontal diseases: A review

Annotation. Currently, cultural and molecular genetic research methods make it possible to obtain important data on the phenotype of virulent strains to assess their etiological significance in the development of the pathological process. Virulence factors of microorganisms provide specific interaction of the pathogen with periodontal cells, help evade or protect themselves from the immune reactions of the macroorganism and have a direct damaging effect on the structural integrity and functions of host cells. The study of these biological properties of *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* makes it possible to predict the likelihood of developing diseases and assess the risks of complications during the manifestation of the inflammatory process in periodontal tissue. At the same time, the high variability of virulence properties, the dependence of their synthesis *in vivo* on other phenotypic properties of the pathogen and the presence of other microorganisms make determining the etiological significance of various virulence factors of periodontopathogens not a simple medical task. The virulent properties of *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* are characterized not only by species specificity, but also by a wide range of secreted metabolic products, the damaging effect of which is directed selectively to periodontal tissue. This review makes an attempt to group the virulent properties of *Porphyromonas* and *Forsythia* according to their ability to participate in the pathogenesis of the pathological process in periodontal tissue from colonization to disruption of homeostasis, characterizing the multifunctionality

of virulence factors. Identification of the most important and key virulent properties of periodontal pathogens can be used to create new approaches in the development of algorithms for etiopathic and pathogenetic therapy of periodontal diseases.

Key words: virulence, periodontopathogenic bacteria, capsule, fimbriilins, porin proteins, secreted proteins, glycoproteins, trypsin-like proteinases, gingipains, lipopolysaccharide, glycosides

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пародонта относятся к гетерогенной группе патологий, в основном к хроническим воспалительным процессам, клинически варьирующими от легкой и обратимой формы патологической реакции десны, диагностируемой как гингивит, до прогрессирующего воспаления с потерей периодонтальной связки, альвеолярной кости и, в конечном итоге, к подвижности и выпадению зубов. Патологии пародонта являются ведущими среди стоматологических заболеваний, приводящих к снижению качества жизни человека. По данным ряда авторов, распространность признаков поражения пародонта у младших школьников составила 3,3%, у детей 12 лет — 22,1% [1]. Результаты эпидемиологического обследования показывают, что с возрастом отмечается достоверный рост заболеваемости и среди взрослого населения распространенность патологии составляет $85,4 \pm 1,8\%$ [2]. Риски развития пародонтита достоверно выше не только в возрастных группах, но и в группах курильщиков по сравнению с некурящими независимо от пола и у мужчин с неконтролируемым сахарным диабетом [3]. Воспаление тканей, окружающих зуб, может не иметь ярко выраженной симптоматики, болевых ощущений. В одних случаях заболевание может прогрессировать быстрее, в других — медленнее, когда риск потери функции пародонта минимален, в связи с чем пациент не всегда своевременно реагирует на развитие данного заболевания и обращение к специалисту откладывается на неопределенное время.

Патологические процессы ротовой полости характеризуются молекулярным разнообразием и сложной взаимосвязью функций бактерий биопленки, образующей зубной налет. В аспекте патогенеза воспалительной реакции важным биологическим свойством является вирулентность возбудителя. Вирулентность — это интегральный показатель, представленный совокупностью определенных локусов генома возбудителя и продуктов, кодируемыми этими генами, которые определяют особенность взаимодействия патогена с рецепторами клеток-мишеней, тяжесть протекания патологического процесса и его исходы. Вирулентность патогенных микроорганизмов зависит от способности к адгезии, инвазивности, капсуло- и токсинообразования, наличия механизмов защиты макроорганизма. Большинство факторов, которые раньше обсуждались с точки зрения вирулентности (протеазы, липополисахариды, инвазивная способность, фимбрии, капсула, лейкотоксин) среди микроорганизмов, связанных с пародонтитом, скорее

FOR CITATION:

Evdokimova O.V., Kotelevets E.P., Novak A.I., Biryukov V.V. The role of virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in pathogenesis of periodontal diseases: A review. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2025; 28 (1): 171—178 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2025_1_171

следует называть факторами роста и выживания бактерий в глубоких воспаленных пародонтальных карманах, поскольку они не обязательно являются факторами патогенности и повреждения [4].

На ранних стадиях перехода от здоровой слизистой к гингивиту ряд транскриптов, связанных с вирулентностью, начинают динамично меняться — от активации генов, участвующих в протеолитических процессах, до увеличения уровня экспрессии генов, кодирующих синтез поверхностных структур, сборку и другие общие функции вирулентности, ведущие к колонизации или адаптации внутри хозяина [5].

В настоящее время существуют объективные причины, затрудняющие изучение роли факторов вирулентности пародонтопатогенов в развитии заболеваний пародонта с использованием стандартных культуральных методов исследования. Это связано с некоторыми особенностями видовой идентификации, вирулентных свойств, а также с видовой специфичностью факторов агрессии и направленностью их действия. Использование молекулярных подходов и методов секвенирования позволило выявить существование новых пародонтальных патогенов и только комплексные методы исследования позволяют понять возможные механизмы вирулентности новых возбудителей [6].

С точки зрения совершенствования алгоритмов патогенетической и этиотропной терапии заболеваний тканей пародонта, понимание сложных взаимосвязей, в которых участвуют микроорганизмы, изучение роли ключевых факторов вирулентности пародонтопатогенных микроорганизмов в патогенезе данной патологии является достаточно актуальным и перспективным научным направлением [7—9].

Цель обзора — систематизировать биологические эффекты вирулентных свойств *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia* с целью определения диагностически значимых в развитии патогенеза пародонтита и пародонтоза, и поддержки лекарственно-ориентированного подхода в лечении, моделирующего вирулентные свойства микробных сообществ в пародонтальном биотопе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Многочисленные исследования подтверждают, что в поддесневом пародонтальном кармане человека обитает более 700 видов бактерий, поэтому хроническое воспаление ткани пародонта имеет многофакторную этиологию. Метагеномное исследование клинических

образцов, взятых у пациентов с пародонтитом, показало наличие в них примерно 100–130 филотипов бактерий. Возникновение и тяжесть заболевания инициированы преимущественно специфическими видами бактерий, которые колонизируют слизистую полости рта в составе поддесневых биопленок [10, 11].

Наиболее часто выделяемые виды, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, формируют так называемый красный комплекс и являются наиболее значимыми в развитии заболеваний тканей пародонта [12, 13]. Данные бактерии чрезвычайно часто присутствуют в зубных отложениях и являются основными этиологическими факторами развития заболеваний пародонта. Иммуногистохимический анализ с использованием моноклональных антител и результатов полимеразной цепной реакции выявил совместное присутствие *P. gingivalis* и *T. forsythia* в грануляционной ткани десны и поддесневого пространства и показал, что локализация и плотность обоих видов пародонтопатогенов взаимосвязана и является фактором, ответственным за клеточную и тканевую инвазивность [14]. Воспаление в ткани, окружающей зуб, развивается в результате прямого воздействия факторов вирулентности данных бактерий на клетки-мишени, изменяющего врожденные иммунные функции хозяина, что приводит к дисбиозу и хроническому воспалению в пародонте [15].

К факторам вирулентности пародонтопатогенных микроорганизмов относят структурные компоненты или метаболиты бактерий, способные инициировать разрушение ткани пародонта. Активность данных факторов вирулентности в макроорганизме приводит к быстрому и значительному разрушению тканей пародонта, резорбции костной ткани, индукции иммунной реакции хозяина за счет продукции цитокинов, а также к ингибированию защитных механизмов хозяина. Экспрессия факторов вирулентности часто регулируется в ответ на изменения во внешней среде обитания пародонтопатогенов. В экспериментальных условиях получены данные, подтверждающие повышение концентрации и конкурентоспособности пародонтопатогенов *P. gingivalis* и *T. forsythia*, в норме присутствующих в здоровом зубном микробиоме при замене питательных веществ поддесневой среды на компоненты, имитирующие пораженное поддесневое пространство [16]. Установка несъемных ортодонтических приспособлений усиливает

экспрессию генов вирулентности (*gtfB*, *gbpB*, *ldh*, *brpA*), связанных с образованием биопленки, выработкой кислоты и толерантностью к ней бактерий зубной биопленки [17].

Микробные факторы вирулентности охватывают широкий спектр молекул, продуцируемых патогенными микроорганизмами, повышая их способность уклоняться от защиты хозяина и вызывать заболевания. Взаимодействие между пародонтальной микробиотой и иммунными клетками хозяина, зачастую приводит не к индукции защитного иммунного ответа хозяина, а к иммунной дерегуляции, которая является результатом модуляции внутриклеточного сигнального пути, на который влияет взаимодействие факторов вирулентности пародонтопатогенных бактерий и рецепторов иммунных клеток [18].

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ — КОЛОНИЗАЦИИ, ИНВАЗИИ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ

Важные для развития патологического процесса вирулентные свойства возбудителя условно можно разделить на группы, обеспечивающие специфическое взаимодействие с клетками макроорганизма и их колонизацию, способность уклоняться от защитных реакций иммунной системы организма и нарушающих целостность и функции клеток макроорганизма (см. таблицу). Роль микробного адгезина у *P. gingivalis* выполняет капсула, участвующая в колонизации твердых тканей зуба и слизистой оболочки полости рта [19]. По химическому составу углеводов выделяют 6 серотипов капсуллярных антигенов, разнообразие которых увеличивает выживаемость бактерий в фагоцитах и в конечном итоге провоцирует продолжительный воспалительный ответ. Вместе с этим инкапсулированные штаммы обладают менее эффективной инвазией в фибробласты десны по сравнению с некапсулированными штаммами [20], что может влиять на разрушение тканей пародонта и затруднять эрадикацию бактерий из очага поражения. Капсула *P. gingivalis* также участвует в коагрегации с другими пародонтопатогенами, например с *Fusobacterium nucleatum*, существенно усиливая вирулентность фузобактерий, отсутствующую у данного вида бактерий при моноинфекции [21]. Синтез капсуллярного полисахарида биологический вид *P. gingivalis* регулирует согласованно

Факторы вирулентности *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia* Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia*

Группа факторов вирулентности	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	<i>Tannerella forsythia</i>
Факторы колонизации, инвазии и распространения	Капсула, фимбриллины FimA и Mfa1, пориновый белок OmpA, секрецируемые белок InlJ, трипсиноподобные протеиназы (prtH)	Секретируемые белки BSPA, гликопротеины поверхностного (S-) слоя
Иммунопротекторы	Гингипаины (сериновые протеиназы), липополисахарид (ЛПС), протеазы	Протеазы
Нарушение гомеостаза	Трипсиноподобные протеиназы (prtH), фимбриллин FimA, фимбриллин Mfa1	Трипсиноподобные протеиназы (prtH), секретируемый белок BspA, гликозиды, ЛПС

с синтезом других поверхностных структур, моделируя взаимодействие бактерий с другими клетками и поверхностями. Отсутствие капсулного полисахарида резко изменяет гидрофильную поверхность бактерий на гидрофобную и, как следствие, приводит к усилению аутоагрегации клеток, предотвращая образование и прикрепление биопленки *in vitro* [22].

Внешняя мембрана бактериальной клетки порфиromонад содержит два типа фимбрий, обеспечивающих адгезию к широкому спектру молекул ротовой полости, включая белки внеклеточного матрикса, эпителиальные клетки и комменсалльные бактерии ротовой полости рода *Streptococcus* [23]. Фимбриллин FimA в составе фимбрий участвует в начальной инвазии остеобластов *P. gingivalis*, но не является существенным для последующего ингибирования дифференцировки и минерализации остеобластов. Наряду с фибрillinом FimA в формировании биопленок, аутоагрегации, коагрегации с бактериями полости рта и адгезии бактерий к молекулам хозяина принимают участие фимбрии Mfa1 *P. gingivalis*, детальное изучение структуры которых и механизмы участия в вирулентности порфиromонад еще предстоит изучить [24].

Важным фактором агрегации *P. gingivalis* на поверхности клетки, приводящим к снижению плотности альвеолярной кости, является семейство пориновых белков внешней мембраны микробной клетки. Белок A (OmpA) является ключевым наружным мембранным белком, обнаруженным у грамотрицательных бактерий, который участвует в нескольких важных процессах вирулентности бактерий, определяющих взаимодействие с клетками. В частности, в условиях эксперимента показана роль белка OmpA2 *P. gingivalis* в адгезии и инвазии оральных эпителиальных клеток-хозяев и в формировании биопленок на их поверхности [25].

Являясь консервативными молекулами, в отличие от подобных белков у прокариотов других семейств, OmpALP защищают поверхность бактериальных клеток от бактерицидного воздействия компонентов сыворотки, распознавания и элиминации врожденным иммунитетом, обеспечивая порфиromонадам эффективную колонизацию жидкости десневых бороздок и поддесневой среды, в которых присутствует сыворотка [26].

В адгезии и инвазии также участвуют разнообразные белки суперсемейства секреции белков *Bacteroides* surface proteinA (BspA; современное название рода *Tannerella spp.*), отличающихся последовательностью аминокислот в зависимости от локализации клеток-продуцентов. Ассоциированный с клеточной поверхностью белок обладает не только иммуногенностью, но и опосредует связывание бактерий с компонентами внеклеточного матрикса, фибронектином и фибронгеном — факторами свертывания крови, что может быть также важно для колонизации полости рта этими бактериями [27]. В экспериментальных исследованиях на мышах подтверждена роль секреции белка InlJ *P. gingivalis* в регуляции и накоплении биопленок. Мутантные клетки бактерий с дефицитом белка InlJ

демонстрировали снижение развития моновидовой биопленки, но усиление образования гетеротипической биопленки с участием других видов бактерий [28].

Взаимодействию с эпителиальными клетками десны и проникновению в них способствуют высокомолекулярные гликопротеины поверхностного (S-) слоя *T. forsythia*. Определение количества жизнеспособных клеток мутантов с делецией гена S-слоя для количественного анализа адгезии подтвердило, что прикрепление формаций к эпителиальным клеткам десны снижается значительно, когда любой из белков S-слоя удаляется, что также подтверждает важную роль белков S-слоя *T. forsythia* в вирулентности на ранней стадии инфекций полости рта, включая заболевания пародонта [29]. Гликаны S-слоя также выполняют функцию лигандов для лектиноподобных рецепторов у других видов коагgregационных бактерий ротовой полости, что способствует образованию биопленок, состоящих из разных видов бактерий [30].

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ — ИММУНОПРОТЕКТОРЫ

Поверхностные структуры порфиromонад, являясь иммунореактивными антигенами, участвуют в большинстве специфических процессов распознавания бактерий иммуноцитами и клетками макрофагальной системы. К важным иммунопротекторам порфиromонад, расщепляющим антибактериальные пептиды нейтрофилов, таких как α -дефензины, факторы комплемента C3 и C4, рецепторы CD4- и CD8T-клеток, относят сериновые протеазы или гингипаины [31]. Гингипаины *P. gingivalis* активно манипулируют рецепторами клеток врожденного иммунитета, блокируя аутофагический клиренс бактерий и апоптических клеток. Препятствуя перекрестной связи рецептора анафилатоксина C5a и Toll-подобного рецептора эпителиальных клеток десны, сериновые протеазы блокируют удаление бактериальных клеток из очага инфекции. 85% внеклеточной протеолитической способности *P. gingivalis* приходится на гингипаины, обеспечивая ее способностью к разрушению тканей и модуляции экспрессии цитокинов и иммуноглобулинов [32, 33].

Одним из механизмов участия липополисахарида (ЛПС) *P. gingivalis* в воспалительном процессе является способность порфиromонад синтезировать гетерогенную популяцию молекул липида A, некоторые из них способны блокировать активность факторов врожденного иммунитета, направленных на уничтожение или удаление бактерий [34]. Способность липидного компонента ЛПС к изменению химического строения способствует постоянной персистенции *P. gingivalis* на слизистой, не контролируемой воспалительным процессом, так как ЛПС порфиromонад подавляется уровень экспрессии клеточных Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов [35], необходимых для реализации механизмов врожденного иммунитета в эффективной элиминации патогенов. ЛПС *P. gingivalis* вызывает «хемокиновый

паралич» — феномен, в результате которого у бактерий формируется устойчивость к «окислительному взрыву» в фаголизосомах, нейтрофилы начинают синтезировать не только провоспалительные цитокины, но и их ингибиторы, что способствует увеличению количества порфиromонад в десневом кармане [36].

Существенный вклад в вирулентность *T. forsythia*, ассоциированную с устойчивостью возбудителей к действию иммунной системы макроорганизма, вносят протеолитические ферменты. Протеазы *T. forsythia* обеспечивают высокую устойчивость микроорганизмов к гуморальным и клеточным механизмам врожденного и адаптивного иммунитета, участвуя в инактивации катионных антимикробных пептидов, расщеплении цитокинов, факторов комплемента и иммуноглобулинов [37]. Функции иммунных клеток также могут быть отключены или снижены за счет протеолитической модификации или разрушения специфических рецепторов на их поверхности. Механизм отключения и уничтожения фагоцитов крови с помощью цистеиновой протеазы *P. gingivalis* приводит к тому, что нейтрофилы приобретают признаки клеточной гибели и становятся объектами обширного, невоспалительного клиренса макрофагами [38].

ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ, НАРУШАЮЩИЕ ГОМЕОСТАЗ

Штаммы *P. gingivalis* produцируют разнообразный спектр факторов вирулентности, прямо и косвенно инициирующих воспалительную реакцию, повреждающую ткань пародонта. Основными ферментами, ассоциированными с нарушением гомеостаза, являются цистеиновые протеиназы, что связано с необходимостью пародонтопатогенных бактерий, в частности порфиromонад, выживать в глубоком пародонтальном кармане, где доступность моно- и дисахаридов низкая [39].

Существуют два различных семейства цистеиновых протеиназ с трипсиноподобной активностью, produцируемых пародонтопатогенными бактериями, катализическая активность которых разрушает белки внеклеточного матрикса и обеспечивает проникновение возбудителей в пространство между эпителиальными клетками и собственной пластинкой слизистой оболочки полости рта [40].

Внеклеточная протеолитическая активность форзиций в очаге инфекции на 85% обеспечивается трипсиноподобными протеазами (prtH) [41], являющимися ключевыми факторами вирулентности с прямым деструктивным действием на ткани при пародоните. Протеиназы участвуют в деградации белков хозяина, обеспечивая пародонтопатогенные бактерии незаменимыми аминокислотами и пептидами, способствуя их росту. PrtH, идентифицированные как фактор отслоения, способны вызывать отслоение прилипших клеток от субстрата, активировать процессы окисления в клеточных мембранах митохондрий, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов отслоившимися

клетками [42]. Участие prtH *P. gingivalis* в распаде десневого эпителия и индукции маркера хронического воспаления IL-8 отделившимися клетками играет существенную роль в патогенезе пародонита [43].

Увеличение уровня экспрессии цистеиновой протеиназы *T. forsythia* сопровождается не только нарушением целостности тканей пародонта в течение 5-летнего периода наблюдения, но и способствует изменению симбиоза форзиций с клетками организма от комменсального до паразитического [44].

Еще одной разновидностью секретируемого протеолитического многофункционального ферmenta *T. forsythia*, необходимого для взаимодействия с различными клетками-хозяевами, в частности инвазии и деструкции эпителиальных клеток является секретируемый белок BSPA [45], роль которого в нарушении целостности эпителиальных клеток десны в настоящее время изучена недостаточно.

Кроме факторов вирулентности, мишенью действия которых являются клетки и их структурные компоненты, к группе факторов, нарушающих гомеостаз, относят ферменты, способные существенно увеличивать концентрацию токсических веществ в слюне, ротовой жидкости, десневой борозде и ткани пародонта. В присутствии *in vitro* большого количества глюкозы гликозиды, синтезируемые *T. forsythia* в fazu активного роста, приводят к накоплению высоких концентраций высокотоксичного метилглиоксала, что в пораженном пародонтальном кармане может значительно влиять на патогенез заболевания [46]. Данный электрофил с высокой реакционной активностью по отношению к аминокислотным остаткам, способен модифицировать воспалительные механизмы, контролирующие качество белков макроорганизма и помогающие клеткам справиться с клеточным стрессом, восстановить свои функции и, как результат, гомеостаз внутренней среды организма [47].

Важным фактором вирулентности порфиromонад, нарушающим целостность и функциональную активность клеток тканей пародонта, является ЛПС в составе внешней мембрany бактерий. Биологически активная область ЛПС *P. gingivalis* активирует синтез провоспалительных цитокинов макрофагами, ингибирует дифференцировку и минерализацию остеобластов в стволовых клетках периодонтальной связки, участвующих в регенерации тканей пародонта, нарушая процесс ремоделирования костей [48]. Вместе с этим другие исследования подтверждают зависимость реакции стволовых клеток в эксперименте с индуцированным заболеванием пародонта от вида бактерий. Стволовые клетки, инфицированные *T. forsythia*, несмотря на снижение активности врожденного иммунного ответа, сохраняют функциональность и потенциал архетипической дифференцировки [49].

Патогенный потенциал микроорганизмов пародонта является результатом сложных физических и химических сигналов, которые имеют функциональную специализацию и синтезируются микроорганизмами,

распознаваемыми в патогенезе как ключевые или вспомогательные. Объективными причинами в определении значимых в патогенезе заболеваний пародонта факторов вирулентности являются не только присутствие порфиromонад и форзиций в ткани здорового пародонта, но и зависимость синтеза и степени экспрессии адгезии и инвазии *T. forsythia* от присутствия *P. gingivalis* [50]. Более того, функциональные категории, связанные с моделью «полимикробной синергии и дисбиоза», в которой выделяют «дополнительные патогены», «ключевые патогены» и «патобионты», не являются неизменными свойствами конкретных видов или штаммов бактерий, а скорее относятся к характеристикам микробных сообществ, в которых одни и те же бактерии могут выступать в качестве гомеостатических комменсалов в одном контексте и в качестве дополнительных патогенов в другом [51].

В перспективе есть ожидания, что предотвратить или замедлить не только прогрессирование заболевания тканей пародонта у взрослых, но и лечить системные заболевания, связанные с пародонтитом, можно будет путем ингибирования активности ключевых факторов вирулентности, ответственных за большую часть бактериальной протеолитической активности [52, 53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

T. forsythia и *P. gingivalis*, как и многие другие виды условно-патогенных микроорганизмов, производят различный спектр факторов вирулентности, как секрецииемых, так и ассоциированных с клеточными структурами бактерий. Важным аспектом в определении основных вирулентных свойств пародонтопатогенов является неоднозначное биологическое действие одного и того же фактора вирулентности в патогенезе развития воспалительной реакции. Например, наличие капсулы у порфиromонад, с одной стороны, увеличивает колонизационную активность возбудителя по отношению к слизистой оболочки пародонта, с другой стороны,

снижает способность инкапсулированных бактерий к инвазии в клетки-мишени и к поглощению фагоцитами.

Большинство современных терапевтических методов лечения инфекционных патологий пародонта направлены на уничтожение патогенов в пародонтальном кармане. Несмотря на неопровергимые доказательства участия многих факторов вирулентности *P. gingivalis* и *T. forsythia* в развитии патогенеза заболеваний пародонта, структура, механизмы действия и роль некоторых из них в болезнестворных свойствах пародонтопатогенов остаются малоизученными. Некоторые факторы вирулентности представлены ограниченным спектром синтезируемых продуктов метаболизма, например, протеазы *T. forsythia*, участвующие в защите возбудителя от иммунных реакций организма.

Проведенный анализ вирулентных свойств двух видов пародонтопатогенных бактерий показал, что сериновые протеиназы могут рассматриваться в качестве ключевых факторов вирулентности и терапевтических мишней в разработке структурно-ориентированных лекарств. Данные белки синтезируются и *P. gingivalis* и *T. forsythia*, а сериновые протеиназы *P. gingivalis* участвуют в развитии всех стадий патогенеза заболеваний тканей пародонта, включающих колонизацию, инвазию, распространение возбудителя, а также модуляцию иммунного ответа организма и нарушение гомеостаза.

Изучение роли различных факторов вирулентности пародонтопатогенных бактерий, их влияния на межбактериальные взаимодействия и развитие заболеваний пародонта должно быть продолжено для разработки новых стратегий лечения пародонтита и пародонтоза.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 09.12.2024 **Принята в печать:** 21.02.2025

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 09.12.2024

Accepted: 21.02.2025

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Исмагилов О.Р., Шулаев А.В., Старцева Е.Ю., Ахметова Г.М., Березин К.А. Стоматологическая заболеваемость детей школьного возраста. — Проблемы стоматологии. — 2019; 4: 140—148. [Ismagilov O., Shulaev A., Statseva E., Ahmetova G., Berezin K. Dental morbidity of school children. — Actual Problems in Dentistry. — 2019; 4: 140—148 (In Russian)]. [eLibrary ID: 42364569](#)
2. Тарасова Ю.Г., Дмитракова Н.Р. Эпидемиология заболеваний пародонта в различных населенных пунктах Удмуртской республики. — В: сб. тр. конф. «Актуальные вопросы стоматологии». — Казань: Казанский ГМУ, 2021. — С. 136—141. [Tarasova Yu.G., Dmitrakova N.R. Epidemiology of periodontal diseases in different settlements in the Udmurt Republic of Russian Federation. — In: proceedings of the “Topical issues in dentistry” conference. — Kazan: Kazan State Medical University, 2021. — Pp. 136—141 (In Russian)]. [eLibrary ID: 45687205](#)
3. Eke P.I., Wei L., Thornton-Evans G.O., Borrell L.N., Borgnakke W.S., Dye B., Genco R.J. Risk indicators for periodontitis in US adults: NHANES 2009 to 2012. — J Periodontol. — 2016; 87 (10): 1174—85. [PMID: 27367420](#)
4. Dahlen G., Basic A., Bylund J. Importance of virulence factors for the persistence of oral bacteria in the inflamed gingival crevice and in the pathogenesis of periodontal disease. — J Clin Med. — 2019; 8 (9): 1339. [PMID: 31470579](#)
5. Nowicki E.M., Shroff R., Singleton J.A., Renaud D.E., Wallace D., Drury J., Zirnheld J., Colletti B., Ellington A.D., Lamont R.J., Scott D.A., Whiteley M. Microbiota and metatranscriptome changes accompanying the onset of gingivitis. — mBio. — 2018; 9 (2): e00575—18. [PMID: 29666288](#)

6. Hiranmayi K.V., Sirisha K., Ramoji Rao M.V., Sudhakar P. Novel pathogens in periodontal microbiology. — *J Pharm Bioallied Sci.* — 2017; 9 (3): 155—163. [PMID: 28979069](#)
7. Гимранова И.А., Хакимова Л.Р., Акмалова Г.М., Газизуллина Г.Р. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: возможности и перспективы (обзор литературы). — *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2023; 9: 570—577. [Gimranova I.A., Khakimova L.R., Akmalova G.M., Gazizullina G.R. Modern methods of diagnosis of periodontal diseases: opportunities and prospects (review of literature). — *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* — 2023; 9: 570—577 (In Russian)]. [eLibrary ID: 54394051](#)
8. Jia L., Han N., Du J., Guo L., Luo Z., Liu Y. Pathogenesis of important virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* via toll-like receptors. — *Front Cell Infect Microbiol.* — 2019; 9: 262. [PMID: 31380305](#)
9. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии — основной фактор возникновения и развития пародонтита. — *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2017; 5: 101—112. [Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V. Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis. — *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* — 2017; 5: 101—112 (In Russian)]. [eLibrary ID: 32628890](#)
10. Pérez-Chaparro P.J., Gonçalves C., Figueiredo L.C., Faveri M., Lobão E., Tamashiro N., Duarte P., Feres M. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. — *J Dent Res.* — 2014; 93 (9): 846—58. [PMID: 25074492](#)
11. Bao K., Belibasakis G.N., Thurnheer T., Aduse-Opoku J., Curtis M.A., Bostancı N. Role of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in multi-species biofilm formation. — *BMC Microbiol.* — 2014; 14: 258. [PMID: 25270662](#)
12. Mohanty R., Asopa S.J., Joseph M.D., Singh B., Rajguru J.P., Saidath K., Sharma U. Red complex: Polymicrobial conglomerate in oral flora: A review. — *J Family Med Prim Care.* — 2019; 8 (11): 3480—3486. [PMID: 31803640](#)
13. Закиров Т.В., Ворошилина Е.С., Брусицына Е.В., Иощенко Е.С., Канторович А.Я., Савченко Г.Д. Диагностика основных пародонтопатогенных бактерий при гингивите у детей в период раннего смешного прикуса. — Уральский медицинский журнал. — 2019; 1 (169): 19—23. [Zakirov T.V., Voroshilina E.S., Brusnitsyna E.V., Ioshchenko E.S., Kantorovich A.Y., Savchenko G.D. Diagnostics of the main periodontopathogenic bacteria in gingivitis in children in the period of early mixed dentition. — *Ural Medical Journal.* — 2019; 1 (169): 19—23 (In Russian)]. [eLibrary ID: 39538811](#)
14. Rajakaruna G.A., Negi M., Uchida K., Sekine M., Furukawa A., Ito T., Kobayashi D., Suzuki Y., Akashi T., Umeda M., Meinzer W., Izumi Y., Eishi Y. Localization and density of *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in gingival and subgingival granulation tissues affected by chronic or aggressive periodontitis. — *Sci Rep.* — 2018; 8 (1): 9507. [PMID: 29934515](#)
15. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. — *Nat Rev Immunol.* — 2015; 15 (1): 30—44. [PMID: 25534621](#)
16. Nagintye M., Do T., Meade J., Devine D.A., Marsh P.D. Enrichment of periodontal pathogens from the biofilms of healthy adults. — *Sci Rep.* — 2019; 9 (1): 5491. [PMID: 30940882](#)
17. Thanetchaloempong W., Koontongkaew S., Utispan K. Fixed orthodontic treatment increases cariogenicity and virulence gene expression in dental biofilm. — *J Clin Med.* — 2022; 11 (19): 5860. [PMID: 36233727](#)
18. Shahoumi L.A., Saleh M.H.A., Meghil M.M. Virulence factors of the periodontal pathogens: Tools to evade the host immune response and promote carcinogenesis. — *Microorganisms.* — 2023; 11 (1): 115. [PMID: 36677408](#)
19. Li C., Yu R., Ding Y. Association between *Porphyromonas gingivalis* and systemic diseases: Focus on T cells-mediated adaptive immunity. — *Front Cell Infect Microbiol.* — 2022; 12: 1026457. [PMID: 36467726](#)
20. Irshad M., van der Reijden W.A., Crielaard W., Laine M.L. In vitro invasion and survival of *Porphyromonas gingivalis* in gingival fibroblasts; role of the capsule. — *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* — 2012; 60 (6): 469—76. [PMID: 22949096](#)
21. Polak D., Ferdman O., Houri-Haddad Y. *Porphyromonas gingivalis* capsule-mediated coaggregation as a virulence factor in mixed infection with *Fusobacterium nucleatum*. — *J Periodontol.* — 2017; 88 (5): 502—510. [PMID: 27885964](#)
22. Davey M.E., Duncan M.J. Enhanced biofilm formation and loss of capsule synthesis: deletion of a putative glycosyltransferase in *Porphyromonas gingivalis*. — *J Bacteriol.* — 2006; 188 (15): 5510—23. [PMID: 16855241](#)
23. Roky M., Trent J.O., Demuth D.R. Identification of functional domains of the minor fimbrial antigen involved in the interaction of *Porphyromonas gingivalis* with oral streptococci. — *Mol Oral Microbiol.* — 2020; 35 (2): 66—77. [PMID: 31994329](#)
24. Hasegawa Y., Nagano K. *Porphyromonas gingivalis* FimA and Mfa1 fimbriae: Current insights on localization, function, biogenesis, and genotype. — *Jpn Dent Sci Rev.* — 2021; 57: 190—200. [PMID: 34691295](#)
25. Naylor K.L., Widziolek M., Hunt S., Conolly M., Hicks M., Stafford P., Potempa J., Murdoch C., Douglas C.W., Stafford G.P. Role of OmpA2 surface regions of *Porphyromonas gingivalis* in host-pathogen interactions with oral epithelial cells. — *Microbiologyopen.* — 2017; 6 (1): e00401. [PMID: 27595778](#)
26. Inomata M., Horie T., Into T. OmpA-like proteins of *Porphyromonas gingivalis* contribute to serum resistance and prevent Toll-like receptor 4-mediated host cell activation. — *PLoS One.* — 2018; 13 (8): e0202791. [PMID: 30153274](#)
27. Sharma A. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. — *Periodontol 2000.* — 2010; 54 (1): 106—16. [PMID: 20712636](#)
28. Capestanay C.A., Kuboniwa M., Jung I.Y., Park Y., Tribble G.D., Lamont R.J. Role of the *Porphyromonas gingivalis* InlJ protein in homotypic and heterotypic biofilm development. — *Infect Immun.* — 2006; 74 (5): 3002—5. [PMID: 16622239](#)
29. Sakakibara J., Nagano K., Murakami Y., Higuchi N., Nakamura H., Shimozato K., Yoshimura F. Loss of adherence ability to human gingival epithelial cells in S-layer protein-deficient mutants of *Tannerella forsythensis*. — *Microbiology (Reading).* — 2007; 153 (Pt 3): 866—876. [PMID: 17322207](#)
30. Sharma A., Inagaki S., Sigurdson W., Kuramitsu H.K. Synergy between *Tannerella forsythia* and *Fusobacterium nucleatum* in biofilm formation. — *Oral Microbiol Immunol.* — 2005; 20 (1): 39—42. [PMID: 15612944](#)

- 31.Bostancı N., Belibasakis G.N. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. — *FEMS Microbiol Lett.* — 2012; 333 (1): 1—9. [PMID: 22530835](#)
- 32.Castro S.A., Collighan R., Lambert P.A., Dias I.H., Chauhan P., Bland C.E., Milic I., Milward M.R., Cooper P.R., Devitt A. Porphyromonas gingivalis gingipains cause defective macrophage migration towards apoptotic cells and inhibit phagocytosis of primary apoptotic neutrophils. — *Cell Death Dis.* — 2017; 8 (3): e2644. [PMID: 28252646](#)
- 33.Zhang J., Xie M., Huang X., Chen G., Yin Y., Lu X., Feng G., Yu R., Chen L. The effects of Porphyromonas gingivalis on atherosclerosis-related cells. — *Front Immunol.* — 2021; 12: 766560. [PMID: 35003080](#)
- 34.Jain S., Darveau R.P. Contribution of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide to periodontitis. — *Periodontol 2000.* — 2010; 54 (1): 53—70. [PMID: 20712633](#)
- 35.Andrukhover O., Ertlschweiger S., Moritz A., Bantleon H.P., Rausch-Fan X. Different effects of *P. gingivalis* LPS and *E. coli* LPS on the expression of interleukin-6 in human gingival fibroblasts. — *Acta Odontol Scand.* — 2014; 72 (5): 337—45. [PMID: 24255960](#)
- 36.Sochalska M., Potempa J. Manipulation of neutrophils by Porphyromonas gingivalis in the development of periodontitis. — *Front Cell Infect Microbiol.* — 2017; 7: 197. [PMID: 28589098](#)
- 37.Schäffer C., Andrukhover O. The intriguing strategies of *Tannerella forsythia*'s host interaction. — *Front Oral Health.* — 2024; 5: 1434217. [PMID: 38872984](#)
- 38.Guzik K., Bzowska M., Smagur J., Krupa O., Sieprawska M., Travis J., Potempa J. A new insight into phagocytosis of apoptotic cells: proteolytic enzymes divert the recognition and clearance of polymorphonuclear leukocytes by macrophages. — *Cell Death Differ.* — 2007; 14 (1): 171—82. [PMID: 16628232](#)
- 39.de Diego I., Veillard F., Sztukowska M.N., Guevara T., Potempa B., Pomowski A., Huntington J.A., Potempa J., Gomis-Rüth F.X. Structure and mechanism of cysteine peptidase gingipain K (Kgp), a major virulence factor of Porphyromonas gingivalis in periodontitis. — *J Biol Chem.* — 2014; 289 (46): 32291—32302. [PMID: 25266723](#)
- 40.Potempa J., Pike R., Travis J. The multiple forms of trypsin-like activity present in various strains of Porphyromonas gingivalis are due to the presence of either Arg-gingipain or Lys-gingipain. — *Infect Immun.* — 1995; 63 (4): 1176—82. [PMID: 7890369](#)
- 41.Potempa J., Pike R., Travis J. Titration and mapping of the active site of cysteine proteinases from Porphyromonas gingivalis (gingipains) using peptidyl chloromethanes. — *Biol Chem.* — 1997; 378 (3—4): 223—30. [PMID: 9165075](#)
- 42.Tomi N., Fukuyo Y., Arakawa S., Nakajima T. Pro-inflammatory cytokine production from normal human fibroblasts is induced by *Tannerella forsythia* detaching factor. — *J Periodontal Res.* — 2008; 43 (2): 136—42. [PMID: 18302614](#)
- 43.Oido-Mori M., Rezzonico R., Wang P.L., Kowashi Y., Dayer J.M., Baehni P.C., Chizzolini C. Porphyromonas gingivalis gingipain-R enhances interleukin-8 but decreases gamma interferon-inducible protein 10 production by human gingival fibroblasts in response to T-cell contact. — *Infect Immun.* — 2001; 69 (7): 4493—501. [PMID: 11401991](#)
- 44.Hamlet S.M., Ganashan N., Cullinan M.P., Westerman B., Palmer J.E., Seymour G.J. A 5-year longitudinal study of *Tannerella forsythia* prtH genotype: association with loss of attachment. — *J Periodontol.* — 2008; 79 (1): 144—9. [PMID: 18166104](#)
- 45.Inagaki S., Onishi S., Kuramitsu H.K., Sharma A. Porphyromonas gingivalis vesicles enhance attachment, and the leucine-rich repeat BspA protein is required for invasion of epithelial cells by *Tannerella forsythia*. — *Infect Immun.* — 2006; 74 (9): 5023—8. [PMID: 16926393](#)
- 46.Maiden M.F., Pham C., Kashket S. Glucose toxicity effect and accumulation of methylglyoxal by the periodontal anaerobe *Bacteroides forsythus*. — *Anaerobe.* — 2004; 10 (1): 27—32. [PMID: 16701497](#)
- 47.Settem R.P., Honma K., Shankar M., Li M., LaMonte M., Xu D., Genco R.J., Browne R.W., Sharma A. *Tannerella forsythia*-produced methylglyoxal causes accumulation of advanced glycation end-products to trigger cytokine secretion in human monocytes. — *Mol Oral Microbiol.* — 2018; 33 (4): 292—299. [PMID: 29573211](#)
- 48.Kato H., Taguchi Y., Tominaga K., Umeda M., Tanaka A. Porphyromonas gingivalis LPS inhibits osteoblastic differentiation and promotes pro-inflammatory cytokine production in human periodontal ligament stem cells. — *Arch Oral Biol.* — 2014; 59 (2): 167—75. [PMID: 24370188](#)
- 49.Hieke C., Kriebel K., Engelmann R., Müller-Hilke B., Lang H., Kreikemeyer B. Human dental stem cells suppress PMN activity after infection with the periodontopathogens *Prevotella intermedia* and *Tannerella forsythia*. — *Sci Rep.* — 2016; 6: 39096. [PMID: 27974831](#)
- 50.Takemoto T., Kurihara H., Dahlem G. Characterization of *Bacteroides forsythus* isolates. — *J Clin Microbiol.* — 1997; 35 (6): 1378—81. [PMID: 9163447](#)
- 51.Hajishengallis G., Lamont R.J. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host. — *Periodontol 2000.* — 2021; 86 (1): 210—230. [PMID: 33690950](#)
- 52.Olsen I., Potempa J. Strategies for the inhibition of gingipains for the potential treatment of periodontitis and associated systemic diseases. — *J Oral Microbiol.* — 2014; 6: 6. [PMID: 25206939](#)
- 53.Jung Y.J., Jun H.K., Choi B.K. Gingipain-dependent augmentation by Porphyromonas gingivalis of phagocytosis of *Tannerella forsythia*. — *Mol Oral Microbiol.* — 2016; 31 (6): 457—471. [PMID: 26434368](#)