

DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_1\_46

И.И. Антонов<sup>1</sup>,  
аспирант кафедры челюстно-лицевой  
хирургии и хирургической стоматологии

В.П. Мудров<sup>2,3</sup>,  
к.м.н., врач клинической  
лабораторной диагностики; ассистент  
кафедры медицинской биохимии  
и иммунопатологии

В.Н. Нелюбин<sup>4</sup>,  
д.м.н., ведущий научный сотрудник НИМСИ

А.А. Мураев<sup>1</sup>,  
д.м.н., профессор кафедры челюстно-  
лицевой хирургии и хирургической  
стоматологии

<sup>1</sup> РУДН

<sup>2</sup> 9-й Лечебно-диагностический центр  
Минобороны, Москва

<sup>3</sup> РМАНПО

<sup>4</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова

#### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Антонов И.И., Мудров В.П., Нелюбин В.Н.,  
Мураев А.А. Актуальные аспекты иммуно-  
патогенеза хронического пародонтита  
(обзор). — *Клиническая стоматология*. —  
2021; 1 (97): 46—58.  
DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_1\_46

## Актуальные аспекты иммунопатогенеза хронического пародонтита (обзор)

**Реферат.** В работе представлен анализ исследований ряда российских и зарубежных авторов, посвященных изучению иммунопатогенеза хронического пародонтита. Среди актуальных проблем современной стоматологии заболевания пародонта занимают одно из ведущих мест. Их значимость как медицинской проблемы определяется большой распространенностью различных форм патологии пародонта в мире. Пародонтит характеризуется преимущественно хроническим течением и при отсутствии своевременного лечения приводит к таким серьезным последствиям, как формирование обширных очагов одонтогенной инфекции, ослабление реактивности организма, потеря зубов и атрофия альвеолярной кости. В 2016 г. тяжелые заболевания пародонта, которые могут приводить к выпадению зубов, стали 11-ми по значимости среди распространенных в мире болезней. Большая распространенность и постоянный рост заболеваемости тканей пародонта среди населения, трудности профилактики и лечения данного заболевания поддерживают постоянный научный и практический интерес к поиску новых подходов к решению проблемы. Данные литературы об иммунологической реактивности при заболеваниях пародонта крайне разнообразны и противоречивы, что отмечают многие отечественные и зарубежные исследователи. Это может быть объяснено тем, что иммунологическая реактивность больных пародонтитом переменчива: она зависит от степени тяжести, фазы заболевания, возраста и генетической предрасположенности пациента, типа воспалительной реакции и ряда других обстоятельств. **Цель** данного обзора — изучение современного понимания иммунопатогенеза хронического пародонтита с точки зрения целого комплекса этиологических патогенов. **Материалы и методы.** Проведен поиск литературы по базе PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)), eLibrary ([elibrary.ru](http://elibrary.ru)) и ScienceDirect ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)). **Результаты.** В результате проведенного анализа литературы большинством авторов основными этиологическими факторами признаются инфекционные агенты: не только бактерии, но и вирусы, а также грибы и их взаимодействие в процессе иммунопатогенеза хронического пародонтита, однако иммунный ответ макроорганизма определяет интенсивность течения пародонтита и выраженность деструкции тканей пародонта. **Заключение.** Понимание процессов иммунного ответа, формирования и прогрессирования пародонтита, а также выявление биомаркеров воспаления может способствовать расширению знаний о патогенетических механизмах, улучшению диагностики и поддержке различных терапевтических стратегий. **Выводы.** Исследования в области вирусных, грибковых и бактериальных пародонтологических инфекций помогут понять клинические и биологические особенности пародонтита, механизмы ответа иммунной системы и его выраженность, а также сформулировать новые стратегии борьбы с этим заболеванием. Выявление и количественная оценка пародонтальных патогенов может иметь прогностическое значение.

**Ключевые слова:** пародонтит, иммунопатогенез пародонтита, местный иммунитет при пародонтите, пародонтальный патоген, пародонтология, диагностика пародонтита, иммунология

I.I. Antonov<sup>1</sup>,  
postgraduate of the Oral and maxillofacial  
surgery department

V.P. Mudrov<sup>2,3</sup>,  
PhD in Medical sciences, Laboratory physician;  
assistant at Medical biochemistry and  
immunopathology Department

V.N. Nelyubin<sup>4</sup>,  
Grand PhD in Medical sciences, leading  
researcher of the Medico-dental research  
Institute

## Topical aspects of the chronic periodontitis immunopathogenesis (review)

**Abstract.** The research analysis of a number of Russian and foreign authors devoted to the study of immunopathogenesis of chronic periodontitis is presented in this study. Periodontal disease is one of the leading problems of modern dentistry. Their importance as a medical problem is determined by the high prevalence of various forms of periodontal disease in the world. Periodontitis is characterized mainly by chronic course and in the absence of timely treatment leads to such serious consequences, such as the formation of a huge focus of odontogenic infection, weakening of body reactivity, loss of teeth and alveolar bone atrophy. In 2016, serious periodontal disease, which can lead to tooth loss, became the 11<sup>th</sup> most important disease in the world. The high prevalence and constant increase in the incidence of periodontal disease among the population, the

A.A. Muraev<sup>1</sup>,

Grand PhD in Medical Sciences, professor  
of the Oral and maxillofacial surgery  
Department

<sup>1</sup> RUDN University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> 9<sup>th</sup> Medical and diagnostic Center of Russian  
Ministry of Defense, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous  
Professional Education, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow State University of Medicine and  
Dentistry, Moscow, Russia

difficulties of prevention and treatment of this disease maintain a constant scientific and practical interest in finding new approaches to solving the problem. Literature data on the immunological reactivity in periodontal disease are extremely diverse and contradictory, which is noted by many domestic and foreign researchers. This can be explained by the fact that the immunological reactivity of periodontitis patients is variable: it depends on the degree of severity, phase of the disease, age and genetic predisposition of the patient, type of inflammatory reaction and a number of other circumstances. The purpose of this review was to study the current understanding of the immunopathogenesis of chronic periodontitis in terms of a whole complex of etiological pathogens. **Materials and methods.** A literature search was conducted for PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov), eLibrary (elibrary.ru) ScienceDirect (www.sciencedirect.com). **Results.** As a result of the analysis of the literature, the main etiological factor recognized by most authors is infectious agents: not only bacteria, but also viruses, fungi and their interaction in the process of immunopathogenesis of chronic periodontitis, as well as the immune response of the host outstrips the intensity of periodontitis flow and severity of periodontal tissue destruction. Opinion. Understanding the processes of the immune response, the formation and progression of apical periodontitis, and the identification of biomarkers of inflammation can contribute to increased knowledge of pathogenetic mechanisms, improved diagnosis, and support for various therapeutic strategies. **Conclusions.** Research on viral, fungal and bacterial periodontal infections will help to understand the clinical and biological features of periodontitis and to formulate new strategies to combat the disease. Identification and quantitative evaluation of periodontal pathogens may have a prognostic value.

**Key words:** immunopathogenesis of periodontitis, periodontal diagnostics, periodontal immunology, periodontal local immunity, periodontal pathogen

#### FOR CITATION:

Antonov I.I., Mudrov V.P., Nelyubin V.N., Muraev A.A. Topical aspects of the chronic periodontitis immunopathogenesis (review). — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2021; 1 (97): 46—58.

DOI: 10.37988/1811-153X\_2021\_1\_46

## ВВЕДЕНИЕ

Пародонтит — это многофакторное и самое распространенное хроническое воспалительное заболевание человека [1, 2].

Пародонтология превратилась из преимущественно механической в сложную инфекционную дисциплину. Исследования последних десятилетий проложили путь к более глубокому пониманию микробиома пародонта, улучшению пародонтальной диагностики и терапии, а также к признанию того, что пародонтит связан с более чем 50 системными заболеваниями. В развитии этого заболевания участвуют бактериальные и иммунологические факторы. Микробная этиология заболевания хорошо изучена, как и роль иммунной реакции в патогенезе заболевания. Реакция иммунной системы организма при пародонтите включает врожденную и адаптивную реакцию, что приводит к воспалению и прогрессирующему разрушению поддерживающих зубы тканей.

Этиопатология прогрессирующего пародонтита включает специфические бактериальные и грибковые патогены, активные герпесвирусы и провоспалительные иммунные реакции [3].

### Бактериальные патогены

Экологическое разнообразие микроокружения пародонта может обеспечить подходящие условия для колонизации видами, обычно не считающимися постоянными членами микробиоты полости рта. Субгингивальная

био пленка пациентов с пародонтитом, гингивитом, генерализованным агрессивным или хроническим пародонтитом может содержать *Neisseria spp.*, *Streptococcaceae*, *Candida albicans*, *Enterobacteria*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Eubacterium Saphenum*, *Clostridium Difficile*, *Olsenella*, *Hafniaalvei*, *Serratia Marcescens* и *Filifactoralocis* [4]. Из многочисленных литературных данных известно, что наибольшей агрессивностью обладают *A. actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* [3, 4]. Указанные патогенные микроорганизмы обладают определенными факторами патогенности, влияющими на течение инфекционного процесса. При этом каждый микробный патоген имеет свои особенности, оказывающие влияние на иммунопатогенез пародонтита. В ряде недавних исследований была предложена новая модель патогенеза пародонтита, указывающая на синергическое и дисбиотическое взаимодействие микроорганизмов, ответственных за инициацию пародонтита, а не за действие отдельных пародонтальных патогенов [5–7].

Бактерии, называемые краеугольными патогенами, обнаруженные в низкой численности в здоровых условиях, могут дестабилизировать сообщество и вызвать развитие дисбиоза. Наиболее изученным патогеном является *P. gingivalis* — анаэробная грамотрицательная *Coccobacillus* из семейства *Bacteroidaceae*. В естественной среде обитания *P. gingivalis* является составной частью многовидовой био пленки, она проникает

в эпителиальные и иммунные клетки десны, оставаясь жизнеспособной и способной к дальнейшему распространению среди клеток и тканей [8]. *P. gingivalis* является важным компонентом микробиома полости рта и высокоадаптированным колонизатором. Бактерия обладает способностью уклоняться от защитных систем хозяина и вмешиваться во взаимоотношения между другими видами полости рта, которые составляют микрофлору, расположенную в супра- и субгингивальной периодонтальной биопленке, приводя к хроническому воспалению, клеточному просурвивальному профилю и последующему повреждению тканей, наблюдаемому у лиц с хроническим пародонтитом. Молекулы, продуцируемые *P. gingivalis*, играют важную роль в иммунопатогенезе хронического пародонтита, действуя как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет [9].

Ряд исследований показал, что *P. gingivalis* локализуется в различных субклеточных компартментах клеток хозяина, включая цитоплазму, эндосомы и аутофагосомы. Было обнаружено, что бактерия, вместо того чтобы транспортироваться к эндосомальному пути, перемещается к аутофагосомоподобным вакуолям и пребывает в вакуолях, которые напоминают ранние и поздние аутофагосомы, что может позволить ей выжить, блокируя слияние с лизосомами [10]. Бактериальный трафик по аутофагическому пути позволяет им избегать защитных механизмов хозяина и получить питательные вещества, что особенно выгодно для асахаролитика *P. gingivalis*. Кроме того, везикулы наружной мембраны, продуцируемые *P. gingivalis*, попадают в клетки человека по липид-зависимому эндоцитарному пути, направляются в эндосомы и сортируются в лизосомальные компартменты. Штаммы *P. gingivalis* 33277, 381 и A7436 могут локально вторгаться в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина, используя ряд факторов вирулентности, нарушающих врожденные иммунные и воспалительные реакции. Различные факторы вирулентности этой бактерии, такие как компоненты капсулы, липополисахариды (ЛПС), фимбрии, протеазы и белки наружной мембраны, могут способствовать иммуногенности, стимулируя механизм врожденного и адаптивного иммунитета как в гуморальном, так и в клеточном иммунном ответе хозяина [10]. Все это свидетельствует о способности данного патогена внедряться в клетки хозяина, что может быть механизмом ухода от защитных сил хозяина, способствуя проникновению микроорганизма в кровоток и тем самым действуя системно в организме хозяина.

Некоторые исследователи считают *P. gingivalis* ключевым в развитии иммунопатологических событий при пародонтитах с преимущественно провоспалительно-направленными реакциями макроорганизма. Способность *P. gingivalis* уклоняться от иммунного ответа в провоспалительном процессе хозяина и получать доступ к питательным веществам в микроокружении напрямую связана с его выживанием, пролиферацией и инфекцией. К важным особенностям хронического пародонтита, опосредованного *P. gingivalis*, относятся способность

бактерии прилипать к клеткам-хозяевам и захватывать их, распространяться через клетки-хозяева и ткани, а также разрушать механизмы иммунологического надзора и защиты хозяина. Однако детерминанты вирулентности пародонтопатогенов, которые обеспечивают эффективную инфекционность и способствуют синергизму в повышении вирулентности, до сих пор не ясны.

*P. gingivalis* может модулировать комплемент, активируя и расщепляя компоненты комплемента C3 и C5 своей цистеиновой протеиназой, названной гингипаин-1 [11]. Важно отметить, что продукт расщепления C5a активно генерируется, в то время как полученный C5b дополнительно деградируется, чтобы предотвратить лизис клеток. Гингипаины *P. gingivalis* повышают проницаемость десневого эпителия для патогенных факторов. Впоследствии гингипаины переносятся в более глубокий эпителий, что позволяет ЛПС проникать в десневой эпителий, достигая субэпителиальных тканей и вызывать воспаление в тканях десен.

*P. gingivalis* стимулирует потерю костной массы частично через TLR2, который играет важную роль в распознавании нейтрофилами *P. gingivalis*. TLR2 сигнализирует через молекулу MyD88. Интересно, что *P. gingivalis* обладают способностью модулировать сигнал комплемента C5a в нейтрофилах, приводя к деградации MyD88 через TLR2-опосредованный путь (перекрестное взаимодействие — c5ar-tlr2 cross-talk) с участием убиквитинлигазы Smurf1, что снижает антимикробное уничтожение. В отсутствие MyD88 альтернативная сигнализация TLR2 происходит через Mal и PI3-киназу (PI3K), вызывая воспалительную активацию, характеризующуюся повышенным уровнем продукции провоспалительных цитокинов. Действительно, блокирование перекрестного взаимодействия C5aR-TLR2 снижает продукцию воспалительных маркеров и позволяет более эффективно элиминировать *P. gingivalis* [12].

Среди множества секретируемых и структурных компонентов, способствующих вирулентности *P. gingivalis*, можно выделить аргинин- (HRgpA и RgpB) и лизин-специфичные гингипаины (Kgp) [13]. Многие исследования показали, что протеазная активность гингипаинов отвечает за различные вирулентные особенности *P. gingivalis* и выживаемость этого патогена в клетках хозяина. Но есть данные о противоречивой роли гингипаинов в манипуляции защитными системами организма хозяина *P. gingivalis*, поскольку они действуют, стимулируя или ингибируя врожденные иммунные реакции [14]. Более того, *P. gingivalis* (штамм HG66) HRgpA и Kgp, но не RgpB, протеолитически независимым образом опосредуют усиление продукции провоспалительных цитокинов в макрофагах. Такой эффект может быть вызван гемагглютинином/адгезионными доменами Kgp и HRgpA [13, 14].

В последнее время описана важная роль в иммунных сигнальных путях не только гингипаинов и ЛПС *P. gingivalis*, но и других белков, продуцируемых этой бактерией, включая серинфосфатазу (SerB), пептидил-аргининдезаминазу, нуклеозиддифосфаткиназу и фимбрию: FimA, HemB, HbR, Hgp44, RagB [15, 16]. Показано,

что сигналы FimA проходят через Toll-подобные рецепторы TLR2 и TLR4, а сигналы HemB — через TLR4.

Гингипаины, продуцируемые *P. gingivalis*, участвуют в нескольких механизмах активации/деактивации белка-хозяина, стимулируя экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) в фибробластах [14]. ММП — это группа цинк-зависимых ферментов, ответственных за деградацию внеклеточного матрикса при обновлении тканей, а также при воспалительных процессах. Они обычно проявляют низкий уровень экспрессии и активности во взрослых тканях, но могут быть значительно увеличены при различных патологических состояниях, что приводит к разрушению тканей путем воспалительных нарушений, роста опухоли и метастазирования. Гингипаины могут расщеплять коллаген и матрицу соединительной ткани, разрушать ткани пародонта, деградировать цитокины, дезактивировать компоненты комплементарной системы хозяина и расщеплять различные рецепторы, в том числе CD14 на макрофагах и CD4, CD8 на Т-клетках, тем самым ингибируя защитные системы хозяина и облегчая колонизацию *P. gingivalis* [15].

Липополисахарид (ЛПС) *P. gingivalis* структурно отличается от ЛПС других грамотрицательных бактерий и также обладает различными иммуногенными свойствами. Он распознается во врожденных клетках хозяина Toll-подобными рецепторами TLR2 и может взаимодействовать с TLR6. Этот необычный паттерн распознавания зависит от структурной гетерогенности липида А, который позволяет связываться как с TLR2, так и с TLR4 в ассоциации с CD14-клетками [43].

Другие исследования показали, что белок, ранее считающийся фибробласт-активирующим фактором (FAF), усиливал пролиферацию нормальных человеческих десневых и кожных фибробластов. FAF индуцировал более высокие уровни продукции IL-6 в фибробластах десны человека по сравнению с клетками, стимулированными ЛПС *P. gingivalis*, и не проявлял действия в отношении клеток периодонтальной связки человека [16, 17]. Белок HmuY также, по-видимому, задействован в запрограммированной клеточной смерти. Клетки, стимулированные этим белком, вероятно, не могут завершить процесс апоптоза, что приводит к смерти, характеризующейся высвобождением воспалительного клеточного содержимого в микроокружение, и может продлить процесс разрушения ткани [17].

Важным питательным веществом для развития этих бактерий является гем, и HmuY отвечает за его захват из гем-связывающих белков хозяина. Был продемонстрирован воспалительный потенциал HmuY-белка *P. gingivalis*, включающего индукцию высоких уровней провоспалительных цитокинов и CCL2, снижение концентрации IL-8 и повышение концентрации IgG-антител к HmuY у лиц с хроническим пародонтитом. Для получения гема как основного источника железа и протопорфирина IX (PPIX) штаммы *P. gingivalis* a7436 и W83 разработали сложные механизмы, позволяющие поглощать это соединение, связанное с гемопротеинами хозяина.

Для получения гема *P. gingivalis* использует гемагглютинины, протеазы (в частности гингипаины), липопротеины и рецепторы наружной мембраны. Последние данные показали, что HmuY необходим для эффективного *in vivo* роста *P. gingivalis* и инвазии макрофагов [18].

Иммуногенный потенциал HmuY *P. gingivalis* был продемонстрирован через стимулирование воспаления, главным образом путем индукции высоких уровней IL-1 $\beta$  и IL-6. Кроме того, HmuY, по-видимому, участвует в замедленном ответе хозяина через повышение уровней IL-10, IL-6, анти-HmuY IgG-антител и снижение уровня IL-8 у лиц с хроническим пародонтитом [18]. HmuY также вызывает воспалительные реакции в мононуклеарных клетках периферической крови, полученных от лиц с хроническим пародонтитом, вызывая IL-18, а также ингибируя IL-10 [18]. Можно сделать вывод, что белок HmuY важен, по крайней мере частично, для эффективного роста *P. gingivalis* в ограниченной гемом среде хозяина, где гемофор HmuY секвестрирует гем из гемопротеинов хозяина, что позволяет эффективно заражать клетки хозяина. *P. gingivalis* HmuY может играть важную роль в иммунопатогенезе хронического пародонтита, вызывая воспалительные реакции, ингибируя апоптоз и взаимодействуя с другими бактериальными видами при формировании биопленки [19].

Другой пародонтальный патоген *A. actinomycetemcomitans* с помощью белка HSP60 способен связываться с антителами класса IgM. Этот патоген не только отвечает за поддержание конформации клеточных белков, он также функционирует как мощный фактор вирулентности, вызывающий резорбцию кости при пародонтите [20]. *A. actinomycetemcomitans* связан с развитием агрессивного пародонтита и может способствовать хроническому периодонтиту. Эта бактерия экспрессирует комплексные опероны для двух цитотоксинов: лейкотоксина (Lkt) и цитофосфат-токсина (Cdt) [21].

*T. denticola* — это грамотрицательная анаэробная оральная спирохета, связанная с хроническим пародонтитом и обладающая множеством факторов вирулентности, включая дентилизин, активную протеазу, расщепляющую фенилаланил/аланил и пролил/аланил. *T. denticola* подавляет продукцию IL-8. Нарушенный ответ эпителиальных клеток на *T. denticola* предполагает вклад в патогенез периодонтита недостаточной инициацией хемотаксиса нейтрофилов в пародонтальный карман. Стимуляция врожденного иммунного ответа с помощью PAMP показала, что жгутики *T. denticola* индуцировали выработку цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 и IL-12, активацию ядерного фактора (NF)  $\kappa$ B через TLR2. Эти результаты предполагают, что *T. denticola* активирует врожденный иммунный ответ TLR2-зависимым образом и что жгутики участвуют в качестве ключевых бактериальных компонентов [22].

В отношении *P. endodontalis* было определено, что ЛПС этого микрорганισμού является ключевым фактором индукции иммунного ответа, стимулируя выработку microRNA-146a (miR-146a), влияющую на ген 2 YRPW (Hey2), с образованием петли взаимной отрицательной

обратной связи в регуляции экспрессии IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Авторы полагают, что вновь обнаруженный механизм регуляции воспалительной реакции имеет важное значение в иммунопатогенезе апикального пародонтита [23].

*Fusobacterium nucleatum* активирует нейтрофилы и индуцирует нетоз через повышенную регуляцию нуклеотидного домена олигомеризации 1 (NOD1) и рецепторов NOD2. Кроме того, нокаут CRISPR/Cas9 клеток HL-60 и использование лигандов/ингибиторов подтвердили участие рецепторов NOD1 и NOD2. Нейтрофилы показали значительное повышение и снижение уровня миелопероксидазы и эластазы нейтрофилов при лечении лигандами и ингибиторами NOD1/NOD2 соответственно. Взятые вместе нокаут CRISPR/Cas9 клеток NOD1/NOD2 HL-60 и ингибиторы NOD-сигнализации подтвердили роль NLRs в опосредованном *F. nucleatum* нетозе [24].

Важное значение в патогенезе пародонтитов имеют антигены-ферменты пародонтопатогенных бактерий. В этом аспекте определенный интерес представляет одна из последних работ коллектива японских исследователей, в которой показано, что бактериальные дипептидилпептидазы DPP-4, DPP-5, DPP-7 и DPP-11, экспрессируемые в периплазматическом пространстве *P. gingivalis*, *P. endodontalis* и *T. forsythia*, обеспечивают свою персистенцию питательными субстратами *in situ*. В меньшей степени это явление значимо в отношении *T. denticola*, *F. nucleatum* и *A. actinomycetemcomitans*. Бактериальные дипептидилпептидазы обнаруживали как в зубных бляшках, так и в слюне пациентов. Вследствие этого авторы предполагают, что активность дипептидилпептидаз в зубном налете и слюне может служить мощным биомаркером, указывающим на присутствие пародонтопатогенных бактерий [25].

Недавние исследования показали синтрофию между различными бактериальными видами внутри оральной биопленки через взаимное сотрудничество/конкуренцию за получение питательных веществ, особенно между *P. gingivalis*, *T. denticola*, *P. intermedia* и *T. forsythia*, которые образуют полимикробное сообщество и доминируют в пародонтальной биопленке. Биопленки по-разному модулируют эпителиально-клеточный иммунный ответ в зависимости от их свойств и состава. Кератиноциты эпителия десен образуют барьер против бактериальной инфекции и инвазии. Они связаны между собой рядом специализированных трансмембранных молекулярных комплексов, в том числе межклеточными соединениями, включающими плотные соединения, адгезивные соединения и щелевые соединения [26].

Фимбрии *P. gingivalis* связываются с клеточным  $\alpha 5\beta 1$ -интегрином, который опосредует прикрепление бактерий к клеткам-хозяевам. Клеточные интегрины представляют собой гетеродимерные рецепторы белков внеклеточного матрикса и, по существу, участвуют в клеточных физиологических процессах, связанных с метаболизмом, активацией, дифференцировкой, подвижностью и пролиферацией. Эти функции зависят

от связывания  $\alpha 5\beta 1$ -интегрина с его лигандом фибронектином. Инвазия эпителиальных клеток разрушает эпителиальный барьер, и внутриклеточные патогены влияют на клеточные функции за счет использования динамина, актиновых волокон, микротрубочек, Р1ЗК и липидных рафтов клеток-хозяев. Внутриклеточная локализация позволяет патогенам проникать глубоко в ткани, распространяясь от клетки к клетке, процесс, который, по-видимому, опосредуется выступами мембраны, основанными на полимеризации актина. Это позволяет избежать высвобождения бактерий во внеклеточное пространство, т.е. пародонтальные патогены, такие как *P. gingivalis*, распространяются между клетками, не проникая во внеклеточное пространство, что может способствовать колонизации тканей полости рта, избегая проявления гуморального иммунного ответа [26]. Несмотря на эти характеристики точные механизмы, с помощью которых болезнь инициируется и прогрессирует, остаются не совсем ясны.

### Грибковые патогены

В патогенез хронического пародонтита может быть вовлечена *Candida albicans*. Таксономическое профилирование в сочетании с функциональным анализом экспрессии показало, что *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* и другие пародонтопатогены не всегда присутствуют или численно важны в очагах кандидоза, кариеса или пародонтита. Однако *Candida albicans* сочетается с *Streptococcus spp.*, и повышение их вирулентности будет совместной колонизацией при инвазивном кандидозе, раннем детском кариесе или периимплантите [27].

*C. albicans* обнаруживается в полимикробных биопленках, связанных с мукозитом полости рта, стоматитом, кариесом зубов, заболеваниями пародонта, периимплантитом и инфекцией корневых каналов [28]. Хронический пародонтит (ХП), вызванный бактериями и грибами, встречается у 66% ВИЧ-больных. Иммунопатогенез при HIV-инфекции характеризуется активацией CD4<sup>+</sup>-Т-клеток и дисбалансом между Т-хелперами 1 и 2 или смешанным цитокиновым профилем [29]. Метаанализ различных данных показал, что общая распространенность *Candida spp.* в корневых каналах составляет 8,20%, а *Candida albicans* является наиболее часто выявляемым видом [28].

### Вирусные патогены

На сегодняшний день бактериальная этиология заболеваний пародонта — это установленный факт. Однако несмотря на успехи в области фармакологии и появление новых и лучших антибиотиков распространенность заболевания не удалось снизить. Более того, непредсказуемые ремиссии и неопределенная клиническая картина, связанная с вирусным инфицированием, заставляют нас вернуться к уточнению этиологии и патогенеза заболевания [30].

Этиопатогенез тяжелого пародонтита включает герпесвируско-бактериальную коинфекцию. Оценка патогенности герпесвирусов (цитомегаловируса

и вируса Эпштейна—Барр), пародонтопатогенных бактерий (*A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*) и коинфекции этих инфекционных агентов показала их роль в инициации и прогрессировании пародонтита. Цитомегаловирус и *A. actinomycetemcomitans*/*P. gingivalis* проявляют синергическую патогенность в развитии локализованного (агрессивного) ювенильного пародонтита. Цитомегаловирус и вирус Эпштейна—Барр ассоциированы с *P. gingivalis* при пародонтите. Герпесвирусы пародонта, поступающие в общий кровоток, также могут способствовать развитию заболевания в различных системах органов. Существует вероятность возникновения двустороннего взаимодействия между пародонтальными — и пародонтопатическими бактериями, причем герпесвирусы способствуют росту бактерий, а бактериальные факторы реактивируют латентные герпесвирусы. Бактериальный гингивит может способствовать герпесвирусной колонизации пародонта, а герпесвирусные инфекции могут препятствовать антибактериальной защите хозяина и изменять клетки пародонта, чтобы предрасполагать к бактериальной адгезии и инвазии. Герпесвирусно-бактериальные синергические взаимодействия, вероятно, составляют важную патогенную детерминанту агрессивного пародонтита. Однако механистические исследования молекулярного и клеточного взаимодействия между пародонтальными герпесвирусами и бактериями по-прежнему немногочисленны [23, 31].

Исследования вирусно-бактериальной коинфекции могут дать значительные новые открытия патогенных детерминантов, а также лекарственных и вакцинных мишеней для минимизации или профилактики пародонтита и связанных с ним системных заболеваний.

Патогенность семейства герпесвирусов комплексна и осуществляется как опосредованно, через модуляцию Т-лимфоцитарного иммунного ответа, так и непосредственно вирусной репликацией и инфицированием тканей. Актуальность изучения данного аспекта патогенеза пародонтита вызвана ростом числа больных его агрессивными формами, а также нарушениями иммунитета. Патологическая роль человеческих герпесвирусов в перимплантационном здоровье нуждается в количественном уточнении. Частота встречаемости вирусов была повышена у пациентов с перимплантитом по сравнению со здоровыми незараженными участками [31—34].

Роль EBV в этиологии пародонтита неизвестна, но исследование пародонтального патогенеза показало, что чрезвычайно высокая продукция IL-8 может индуцироваться латентным мембранным белком-1 EBV через фосфорилирование NF-κB p65, ингибитор NF-κBα (Ibα) и транскрипцию NF-κB в клетках десневого эпителия человека [35].

Определенный интерес представляют исследования, подтверждающие участие вирусов в иммунопатогенезе пародонтопатических заболеваний. Так, была показана диагностическая ценность определения матричных РНК (мРНК) интерферонов (IFN) λ1 (IL-29), λ2 (IL-28A), λ3 (IL-28B) [36]. Вирусная составляющая микробиоты при пародонтопатических

обуславливает усиленную продукцию IL-6, -8 и -10 стимулированными моноцитами и макрофагами [37]. Это, в свою очередь, повышает интенсивность воспалительной реакции с последующей быстрой потерей костной ткани. Более того, бактериальные антигены способны активировать дремлющую герпесвирусную инфекцию. В исследованиях К. Макино с соавт. было показано, что н-масляная кислота, вырабатываемая *P. endodontalis*, активировала латентный вирус Эпштейна—Барр [23]. Аналогичные данные были получены и при дальнейших исследованиях с *F. nucleatum*.

Пародонтальные герпесвирусы, которые распространяются через системную циркуляцию, могут представлять собой важную связь между пародонтитом и системными заболеваниями. Пародонтальная терапия, направленная как на герпесвирусы, так и на бактериальные патогены, может обеспечить долгосрочное клиническое улучшение и потенциально снизить риск системных заболеваний. Молекулярные диагностические тесты для пародонтальных патогенов могут позволить раннюю микробную идентификацию и превентивную терапию [38].

Некоторые данные подтверждают, что EBV присутствует в значительном количестве эндодонтических заболеваний, без точного знания их действия при этих заболеваниях. Вирусы были обнаружены только среди пациентов с клинически установленным диагнозом агрессивного пародонтита. В одном исследовании в общем числе больных с агрессивным пародонтитом HSV-1 и EBV были обнаружены у 4 (44%) и у 1 (11%) соответственно. Средний возраст пациентов, у которых был обнаружен HSV-1 или EBV, составил 29 лет [39].

Бактерии часто упоминаются как возбудитель воспаления десен и разрушения тканей, лежащих в основе патогенеза пародонтита. Однако недавние исследования с некоторыми противоречивыми результатами показали, что герпетическая семья вирусов, включая HCMV и EBV-1, а также папилломавирусы, HIV, человеческий Т-лимфотропный вирус типа 1, торкетеновирус, гепатиты В и С, с высокой частотой встречаются при активных поражениях пародонта. Существует недостаток информации об этом заболевании и роли герпесвирусов в его патофизиологии [30].

Тяжелый пародонтит может быть связан с герпесвирусной инфекцией полости рта. Необходима проспективная оценка роли воспаления пародонта в приобретении и персистенции инфекции HPV полости рта, поскольку скрининг пародонтита может выявить лиц с повышенным риском развития злокачественных новообразований полости рта, связанных с HPV. Ретроспективный анализ показал корреляцию между случаями тяжелого хронического пародонтита и вирусом папилломы человека. Дифференциальное обилие грамотрицательных видов бактерий в образцах с HPV в анаэробных условиях может высвобождать факторы вирулентности, способствующие канцерогенезу. Следовательно, эти виды могут служить хорошим маркером предрасположенности к раку полости рта [40].

*Redondoviridae* — семейство небольших циркулярных ДНК-вирусов, обнаруженных в данной метагеномной последовательности, которая избирательно обнаруживается в образцах легких и ороглоточной ткани человека. Вполне возможно, что редондовиральная инфекция и репликация помогают поддерживать воспалительное состояние, связанное с пародонтитом, и могут способствовать прогрессированию заболевания. Роль в инициации заболевания представляется менее вероятной, учитывая установленные роли бактерий и гигиены полости рта. Роль редондовиров в развитии пародонтита требует дальнейшего изучения [41].

Современные исследования показывают, что при антиретровирусной терапии инфекция HIV-1 ассоциируется с более тяжелым и рефрактерным хроническим пародонтитом. Терапевтическая революция сделала HIV-1 инфекцию хроническим контролируемым заболеванием, снизила смертность от нее, восстановила, по крайней мере частично, иммунный ответ и резко увеличила продолжительность жизни HIV-1-инфицированных пациентов. Но при инфекционном статусе HIV-1 хронический пародонтит играет важную роль в активации системного воспаления, способствующего вирусной репликации и влияющего на статус HIV-1, выступая в качестве возможного резервуара HIV-1 [42].

Таким образом, заболевание пародонта вызвано переходом от симбиотического к дисбиотическому микробному состоянию. Этот сдвиг приводит к увеличению рекрутирования лейкоцитов и продукции воспалительных цитокинов, хемокинов и окислительного стресса. При пародонтите происходит усиление слабоспецифичного и слабоэффективного воспалительного ответа. Однако иммуносупрессивная среда в очаге воспаления может быть причиной развития хронического процесса, что приводит к прогрессирующему разрушению кости и мягких тканей.

### ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИММУННЫЕ РЕАКЦИИ

Имунопатологическая реакция в настоящее время признана главным фактором повреждения тканей пародонта, так как развивается дисфункциональное, непрекращающееся воспаление, поддерживающее дисбиоз. Хотя бактериальная инфекция является основным этиологическим фактором, ее недостаточно для того, чтобы вызвать возникновение и прогрессирование пародонтита. Локализованная воспалительная реакция стимулируется компонентами бактерий, что приводит к активации врожденной иммунной системы хозяина. Врожденный ответ включает распознавание микробных компонентов Toll-подобными рецепторами (TLR), экспрессируемыми клетками хозяина в инфицированном микроокружении [43]. Эпителиальные клетки экспрессируют ряд рецепторов распознавания образов, включая TLR, NOD1, NOD2 и PAR, которые способны собирать разные виды инфламмосом и экспрессировать различные провоспалительные цитокины и хемокины. В зависимости от своего

состава биопленки по-разному изменяют клеточный иммунный ответ эпителия. Основные пародонтальные патогены, такие как *P. gingivalis*, обладают рядом различных стратегий, позволяющих преодолеть действие врожденного иммунитета и выжить в тканях, что влияет на эпителиальный барьер, изменяя экспрессию и целостность различных межклеточных соединений.

Рецепторы нуклеотид-связывающих доменов олигомеризации (NOD) представляют собой молекулы распознавания цитозольного паттерна, которые связываются с пептидогликаном (PGN), компонентом стенок бактериальных клеток. Ряд различных типов клеток, включая эпителиальные клетки полости рта, экспрессируют NOD1, который играет важную роль в ответах врожденного иммунитета. Связывание NOD1 и последующая передача сигнала вызывают воспалительную реакцию, индуцируя выработку цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов. Среди этих продуктов некоторые являются провоспалительными: IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и  $\beta$ -дефензин человека-2 (hBD-2), в то время как другие обладают иммунорегулирующими или антимикробными свойствами (IFN- $\gamma$  и hBD-1) [44].

TLR широко экспрессируются в эукариотических клетках. Они представляют собой трансмембранные белки, которые распознают молекулярные структуры, классифицированные как молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), таким образом, они принадлежат к рецепторам распознавания паттернов (PRR). TLR представляют собой не только наиболее важный, но и один из первых механизмов иммунной защиты от грибковых, бактериальных и вирусных патогенов. После связывания TLR активируется нижестоящий сигнальный путь, играющий важную роль во врожденных и адаптивных иммунных ответах. В полости рта постоянно присутствует большое количество микроорганизмов, поэтому экспрессия и функция TLR необходимы для поддержания гомеостаза тканей полости рта. У людей в настоящее время идентифицировано 10 типов TLR, включая внеклеточные, а также внутриклеточные рецепторы. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10 экспрессируются на поверхности клетки для распознавания внеклеточных микроорганизмов и лигандов. TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 локализованы внутри клетки в цитозольном эндосомном компартменте, связывая микроорганизмы и лиганды, которые прошли через мембрану клетки-хозяина. TLR2 образует гетеродимеры с TLR1 или TLR6 и распознает пептидогликан, липопептид и липопротеины, в то время как ЛПС грамотрицательных бактерий является специфическим лигандом TLR4. TLR3 распознает двухцепочечную РНК (dsRNA), TLR5 может обнаруживать бактериальный флагеллин, TLR7 и TLR8, как было показано, распознают одноцепочечную РНК, а TLR9 связывает бактериальную и вирусную ДНК по их парам оснований цитозина и гуанина. мРНК всех 10 TLR была обнаружена в эпителиальных клетках ротовой полости, но фактическая экспрессия и клеточная локализация белков TLR варьируются и индуцируются. TLR2 сильно экспрессируется

в базальном слое эпителия десен. Для TLR1, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR9 был продемонстрирован аналогичный паттерн экспрессии. Экспрессия TLR7 и TLR8 демонстрирует одинаковый паттерн в здоровой и в воспаленной ткани. Экспрессия TLR2 и TLR4 повышается при остром и стойком воспалении десен, хотя стимуляция агонистами TLR вызывает не выработку провоспалительных цитокинов, а образование  $\beta$ -дефенсина-2 в эпителиальных клетках, способствуя локальному нижнему иммунному ответу [45].

Наиболее важными адапторными молекулами являются миелоидный фактор дифференцировки 88 (MyD88), адаптерный белок MyD88 (Mal) (адаптерный белок, содержащий домен TIR, TIRAP), адаптерный белок, содержащий домен TIR, индуцирующий интерферон- $\beta$  (TRIF) (TIR-содержащая адаптерная молекула) и связанная с TRIF адаптерная молекула (TRAM). Передача сигналов TLR может негативно регулироваться множеством ингибирующих молекул: белок, взаимодействующий с TLR (Tollip), протеинкиназа, ассоциированная с рецептором IL-1R (IRAK), адаптер В-клеток или PI3K (BCAP), ингибирующий TLR-зависимый сигнальный каскад. IRAK4, IRAK1 и IRAK2 активируются MyD88 с последующей активацией фактора 6, связанного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6) через TGF- $\beta$ . Затем активируются факторы, регулирующие экспрессию генов семейства митоген-активированных протеинкиназ (MAPK) (ERK, JNK, p38) и NF- $\kappa$ B, регулируя выживаемость и пролиферацию клеток. Они индуцируют активацию иммунных клеток, выработку про-/противовоспалительных медиаторов (цитокины и хемокины), интерферонов и антимикробных продуктов. Активация внутриклеточно расположенных TLR7, TLR8 и TLR9 также передается через MyD88, но она может инициировать TRAF6, IRAK4 и TRAF3-зависимую активацию IRF7, который перемещается в ядро и индуцирует продукцию интерферона I типа [46, 47].

При хронических воспалительных состояниях, таких как пародонтит, в отличие от активации TLR2, экспрессия TLR4 снижается, что может предотвратить обострение воспалительного процесса, т.е. разрушение тканей и костей, за счет сдерживания воспалительной реакции. Было продемонстрировано, что здоровые и воспаленные ткани ротовой полости человека экспрессируют молекулы TLR2, TLR4, NOD1 и NOD2, причем локализация TLR2 и TLR4 на клеточной поверхности может быть более четко выражена в воспаленной, а не в здоровой десне. Стимуляция эпителиальных клеток агонистами TLR и NOD вызывала повышенную регуляцию антимикробного пептида  $\beta$ -дефенсина. Эпителиальные клетки полости рта, в отличие от эпителиальных клеток толстой кишки, не секретируют цитокины, такие как IL-8, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов (G-CSF), фактор, стимулирующий колонию макрофагов гранулоцитов (GM-CSF), и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) после стимуляции бактериальными компонентами, но могут это делать

с усилением экспрессии белков распознавания пептидогликана. Эти результаты предполагают, что часть клеток десенсибилизируется, чтобы предотвратить разрушение тканей из-за чрезмерного врожденного иммунного ответа на бактериальные стимулы, потому что клетки и бактерии взаимодействуют конститутивно [48].

При пародонтите аномальный иммунный ответ, известный как гиперчувствительный фенотип, был продемонстрирован в исследованиях лейкоцитов периферической крови, которые стимулировались агонистами TLR2 и TLR4. Стимуляция приводила к повышению уровня провоспалительных цитокинов, продуцируемых лейкоцитами, которые были получены от пациентов с локализованным агрессивным пародонтитом. Этот измененный иммунный ответ может привести к быстрой потере соединительной ткани и прикрепления пародонта, а также альвеолярной кости, что может привести к ранней потере зубов уже у молодых людей.

Активация клеток в ответ на инфекцию приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и рекрутированию фагоцитов и лимфоцитов. Активация Т-лимфоцитов инициирует адаптивный иммунный ответ, Th1, Th2, Treg или Th17, тогда как В-лимфоциты также участвуют в этом процессе через продукцию антител [49]. CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-клетки активируются после распознавания микробных компонентов; было описано множество функционально различных подмножеств этих лимфоцитов, и каждое из них экспрессировало различные цитокины и факторы транскрипции. NF- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) является одним из ключевых комплексов инициации транскрипции, которые играют важную роль в регуляции острого воспалительного ответа путем активации каскада цитокинов и производства других провоспалительных медиаторов, включая молекулы адгезии (например, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin), ферменты (например, COX-2, 5-LO, CPLA, and iNOS), цитокины (например, IL-1, TNF, IL-6, GM и G-CSF) и хемокинов (например, IL-8, RANTES, MCP-1, эотаксин, MIP-1 $\kappa$ ). Активированные простые CD4<sup>+</sup>-Т-клетки могут дифференцироваться в Th1-лимфоциты, экспрессирующие Tbet транскрипционный фактор, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , или Th2-лимфоциты, экспрессирующие GATA-3, IL-4, IL-5, IL-13 или Th17, ROR $\gamma$ t-лимфоциты, экспрессирующие IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22. Продуцируемые специфические цитокины играют определенную роль в обнаружении воспалительного процесса. Эффекторные Т-клетки могут быть простыми, недавно активированными, или Т-клетками памяти. Последние исследования цитокиновых профилей и транскрипционных факторов показали, что Th17-, Th9- и Th22-профили могут активироваться при заболеваниях пародонта [49, 50].

Сопутствующая клеточная инфильтрация, наблюдаемая на участках с признаками заболевания пародонта, также является сложной, состоящей из мононуклеарных и дендритных клеток, В- и Т-лимфоцитов и нейтрофилов. В дополнение к врожденному иммунному ответу через TLR-рецепторы активация нейтрофилов может происходить через несколько механизмов, включая



компоненты каскада комплемента, такие как C5a. Роль эпителиальных и дендритных клеток в передаче сигналов к иммунной системе как клеток — транспортеров пародонтальных патогенов к отдаленным участкам в организме, а именно к метастатической инфекции, становится все более ясной. В этот процесс вовлечены естественные киллерные клетки, популяции Т-хелперов 1-го и 2-го типов, Т-регуляторные клетки, Th17 и фолликулярные дендритные клетки.

Т-регуляторные клетки (Treg) и Th17-клетки были выявлены в тканях пародонта, что свидетельствует о важности иммунорегуляции при заболеваниях пародонта [51]. Популяция CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-Treg при пародонтите выше по сравнению с гингивитом. Treg отвечают за механизмы толерантности, а супрессивная функция CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-клеток оказалась частично зависимой от клеточного контакта, что позволяет предположить, что слизистая оболочка человека индуцирует толерантность к различным антигенам [52]. Поражения пародонта человека характеризуются значительной инфильтрацией иммунными клетками с высокой представленностью Т-клеток внутри инфильтратов. При поражении пародонта растет экспрессия IL-17A и, соответственно, количество CD45<sup>+</sup>-IL-17<sup>+</sup>-клеток, т.е. при пародонтите происходит смещение в сторону дифференцировки клеток Th17. Характеристика подтипов IL-17<sup>+</sup>-клеток показала, что подавляющее большинство, около 80%, являются CD4<sup>+</sup>-IL-17<sup>+</sup>, а минимальное количество CD8<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup> и TCRγδ+IL-17<sup>+</sup>-Т-клеток. Ассоциированные с пародонтитом Th17-клетки продуцировали цитокины, связанные с патогенностью, GM-CSF ~30% и IFNγ ~15%, IL-22 ~15%, что коррелировало с тяжестью заболевания и отражалось разрушением и потерей костной массы десны [53].

Тγδ-клетки состоят из эволюционно отличающихся тканерезидентных клеток Vу6 и циркулирующих подмножеств Vу1 и Vу4, которые независимо сохраняются в слизистой оболочке полости рта. В особенно сложной барьерной ткани десны из-за ее близости к зубному налету Тγδ-клетки расположены стратегически близко к зубному налету и представляют собой один из основных источников IL-17. Исследования *in vivo* показали, что Тγδ-клетки могут иметь протективное значение при возрастной потере костной массы [54].

Данные клинических и доклинических исследований пародонтальных и периапикальных поражений указывают на высокую активацию рецептора лиганда NF-kB/остеопротегерина (RANKL/OPG) в качестве основного детерминанта остеолитической активности, в то время как низкое соотношение RANKL/OPG часто наблюдается при неактивных поражениях. Провоспалительные цитокины непосредственно модулируют экспрессию RANKL/OPG, а следовательно, способствуют прогрессированию поражения наряду с проостеокластогенной поддержкой, обеспечиваемой Th1-, Th17- и В-клетками. И наоборот, взаимодействие Th2- и Treg создает противовоспалительную и прорепаративную среду. Триггер переключения статуса поражения с активного

на неактивный может исходить из непредвиденной иммунорегуляторной обратной связи RANKL, включающей индукцию Treg и исход реакции хозяина с особенностями иммунологической толерантности. В этом контексте дендритные клетки (ДК) выступают в качестве потенциальных детерминант переключения ответа хозяина, поскольку RANKL импринтирует толерогенный фенотип в ДК, участвующий в генерации иммунологической толерантности. Состояние толерантности системно и локально подавляет развитие обостренных и патогенных реакций и способствует устойчивости очагов поражения. Однако нарушение иммунологической толерантности в результате сопутствующих заболеваний или дисбактериоза может объяснить рецидив поражения в сторону активности [43].

Как уже было сказано выше, значительную роль в иммунопатогенезе пародонтитов играют цитокины, такие как IL-5, -6, -10, -12, -17, -18, ФНО-α, IFN-γ и другие [53, 55, 56]. Кератиноциты способны продуцировать различные цитокины, такие как IL-1, IL-6, IL-8 и фактор некроза опухоли TNF-α. Они поддерживают нормальные гомеостатические механизмы и могут вызывать пролиферативные эффекты при повреждении. Цитокины слизистой оболочки могут иметь как провоспалительные, так и противовоспалительные функции. Дисбаланс в уровнях цитокинов может способствовать воспалительным заболеваниям.

IL-8 имеет решающее значение для здоровья полости рта, поскольку он поддерживает переход активированных иммунных клеток в ткани десен и через них, а также способствует адгезии иммунных клеток, ремоделированию тканей и ангиогенезу. У пациентов с тяжелым периодонтитом IL-8 также обнаруживался в высоких концентрациях на здоровых участках. Было показано, что базальное высвобождение IL-8 варьировало от 9,9 до 98,2 пг/мл, а бактериальные биопленки были характерны для здоровой микробиоты полости рта [18].

IL-33 принадлежит к семейству цитокинов IL-1 и конститутивно экспрессируется в ядрах эпителиальных и эндотелиальных клеток [57]. Недавние исследования продемонстрировали участие IL-33 в патогенезе пародонтита. IL-33, полученный из эпителиальных клеток, усиливает иммунный Th2-ответ при бактериальном заражении. IL-33 был обнаружен в воспаленном эпителии десен у пациентов с хроническим пародонтитом [58]. Гингипаины *P. gingivalis* блокировали индукцию мРНК IL-33 [59].

Уровень IL-10 выступает в качестве предиктора клинического ответа на генерализованный агрессивный пародонтит. Кроме того, прием противомикробных препаратов, по-видимому, перекрывает влияние воспалительного ответа на клинический ответ на лечение [60]. IL-10 также может присутствовать в микроокружении пародонтальных поражений, способствуя отрицательной обратной связи с различными типами клеток, включая Т-клетки, В-клетки, макрофаги, НК-клетки, тучные клетки и нейтрофилы. Дополнительные отрицательные

эффекты IL-10 включают модуляцию IL-1, IL-8, IL-12 и TNF- $\alpha$  и ингибирование фагоцитоза [61].

Ряд исследований показал, что IL-18 также может влиять на патогенез хронического пародонтита [62]. IL-18 является мощным провоспалительным цитокином со структурным сходством с IL-1 $\beta$ . В присутствии IL-12 IL-18 индуцирует Th1-ответ, тогда как в отсутствие IL-12 стимулируется Th2-ответ. CD4<sup>+</sup>-T-клетки также секретируют проинфламмирующие цитокины, такие как IL-1, IL-6 и IL-17, и каждый из этих цитокинов стимулирует экспрессию активатора рецептора NF $\kappa$ B лиганда (RANKL) в остео- и фибробластах, что способствует образованию остеокластов через контакт-зависимый процесс [63].

Семейство IL-17, состоящее из IL-17A—IL-17F, играет важную роль в защите хозяина от микробного заражения, а также имеет решающее значение в патогенезе пародонтита [63]. Первоначально IL-17A рассматривался как цитокин, экспрессируемый исключительно клетками Th17, но последующие исследования показали, что другие клеточные источники способны экспрессировать IL-17A, включая  $\gamma$ DT- и NK-клетки, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки и макрофаги. В тканях десен пациентов с пародонтитом наличие клеток, продуцирующих IL-17, коррелирует с тяжестью воспаления в очагах пародонтита. Уровни IL-17A снижаются после нехирургической терапии. Пациенты с пародонтитом демонстрируют более низкие уровни IL-17E в сыворотке крови, и соотношение IL-17A/IL-17E в сыворотке также положительно коррелирует с клиническими параметрами. IL-17 играет важную роль в воспалительных процессах, которые приводят к проявлению псориаза, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника и пародонтита. Хотя многое еще предстоит выяснить о его защитных и патологических функциях, современные знания предполагают его роль в качестве мощного провоспалительного медиатора и моста между врожденными и адаптивными иммунными реакциями. Коморбидный пародонтит часто наблюдается у пациентов с диагнозом иммуносупрессивного воспалительного заболевания. Хотя двунаправленная причинно-следственная связь еще не подтверждена, регулярные скрининги, профилактические мероприятия и раннее лечение могут уменьшить бремя пародонтита у этих пациентов, и наоборот. Многие клинические рандомизированные контролируемые исследования доказывают эффективность ингибиторов цитокинов, которые манипулируют IL-17 и связанными с ним путями в лечении псориаза, ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний кишечника. К сожалению, сообщения о терапевтическом воздействии ингибиторов цитокинов на десневые, пародонтальные и оральные кожно-слизистые заболевания скудны, что может быть связано с их ограниченным показанием к тяжелым системным состояниям, высокими затратами и неблагоприятными последствиями. Однако для дальнейшего выяснения роли Th17-клеток и оси IL-23/IL-17 в патогенезе пародонтита необходимы дальнейшие клинические исследования по изучению

влияния биологических препаратов на ткани десны, пародонта и полости рта [64].

Баланс иммунновоспалительного состояния со здоровой биопленкой может быть нарушен *P. gingivalis*, *F. nucleatum* и другими патогенами, формирующими дисбиотическую микробиоту. *P. gingivalis* способен подавлять врожденный иммунный ответ с помощью нуклеозиддифосфаткиназы (NDK) после стимуляции внеклеточной eATP. Сигнал опасности eATP связывается с рецепторами P2X7, что приводит к активации инфламмосомы и каспазы-1. В цитоплазме клеток хозяина развивается белковый комплекс в виде мультимера — инфламмосомы, который участвует в иммунном ответе на патогенные микробы или сигналы опасности. Инфламмосома индуцирует продукцию и секрецию зрелых провоспалительных цитокинов, IL-1 и IL-18 и в конечном итоге приводит к пироптозу, особому виду клеточной смерти. Существует множество инфламмосом, которые могут быть активированы различными механизмами, что приводит к созреванию и секреции провоспалительных цитокинов. Внеклеточная ATP (eATP), один из первых активаторов, который, как было обнаружено, индуцирует образование инфламмосомы NLRP3, считается принадлежащей к группе молекулярных паттернов, связанных с эндогенными повреждениями (DAMP), высвобождаемых умирающими или поврежденными клетками. Он незначительно присутствует в здоровых тканях, но может повышаться до высоких микромолярных концентраций в воспаленных участках после повреждения тканей. Исследования показали, что eATP вызывает активацию каспазы-1, за которой следует высвобождение IL-1 $\beta$  [65].

Сложные взаимодействия, происходящие во время реакции хозяина на бактериальные инфекции полости рта, дополнительно осложняются обнаружением и накоплением микроРНК (небольшие некодирующие молекулы РНК, которые отрицательно регулируют экспрессию белка) в тканях пародонта. Аберрантная экспрессия микроРНК запускает дисрегуляцию множества клеточных процессов, участвующих как во врожденных, так и в адаптивных иммунных реакциях, приводя либо к неэффективному противодействию микробным вызовам, либо к чрезмерным катаболическим реакциям. Дендритные клетки обнаруживают патогены и их компоненты с помощью своих поверхностных рецепторов и продуцируют цитокины, которые опосредуют клеточный ответ. При пародонтальных инфекциях сигнализация дендритных клеток считается критическим этапом в регуляции иммунных реакций. Пути, управляющие функциями дендритных клеток, жестко регулируются микроРНК. Было показано, что подавление экспрессии c-Fos в дендритных клетках с помощью miR-155 имеет решающее значение для созревания и функционирования дендритных клеток, включая их способность вызывать клеточную воспалительную реакцию. Было показано, что miR-451, который был чрезмерно экспрессирован в воспаленных тканях десны, снижает секрецию цитокинов инфицированными дендритными клетками с помощью петли отрицательной обратной связи. Важность

и роль этих малых молекул в патогенезе пародонтита — интересная цель для будущих исследований [66].

Слизистая оболочка полости рта является барьерным участком, постоянно подвергающимся воздействию множества внешних раздражителей, однако механизмы, опосредующие иммунологический надзор и толерантность, способствующие таким образом гомеостазу тканей, окончательно не определены. Непрерывный рекрутинг и экстравазация нейтрофилов в ткани десны в здоровом состоянии, а также тяжелые воспалительные фенотипы полости рта у пациентов с дефектами нейтрофилов подчеркивают жизненно важную роль этого клеточного подмножества в оральном гомеостатическом иммунитете. В связи с этим барьер ротовой полости подвергается воздействию уникальных и разнообразных комменсальных микробных сообществ, играющих иммуностимулирующую роль, особенно в условиях развития воспалительной реакции при пародонтите [67]. Кроме того, продолжающийся тканеспецифический сигнал на оральном/десневом барьере — это непрерывное повреждение от жевания, действующее как триггер для местного иммунитета и тонизирующее гомеостатическую Th17-зависимую барьерно-защитную иммунную реакцию. Однако вопросы о том, как комбинация этих разнородных сигналов участвует в регуляции гомеостатического иммунитета на этом важном барьере и влияют ли местные реакции на функционирование системного иммунитета, требуют дальнейшего изучения [68].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание процессов иммунного ответа, формирования и прогрессирования пародонтита, а также выявление биомаркеров воспаления может способствовать расширению знаний о патогенетических механизмах, улучшению диагностики и поддержке различных терапевтических стратегий.

Исследования в области вирусных, грибковых и бактериальных пародонтологических инфекций помогут понять клинические и биологические особенности пародонтита, механизмы ответа и выраженность ответа иммунной системы, а также сформировать новые стратегии борьбы с этим заболеванием. Выявление и количественная оценка пародонтальных патогенов может иметь прогностическое значение. В будущем необходима разработка новых методов диагностики вирусных, грибковых и бактериальных патогенов на ранней стадии развития пародонтита, а также разработка новых вакцин против вирусов пародонтита, что может стать перспективным направлением и надеждой на недорогую профилактику пародонтита у большой группы людей.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

**Поступила/Accepted on:** 26.08.2020

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. — *Lancet*. — 2017; 390 (10100): 1211–59. PMID: 28919117
2. **Gomes-Filho I.S., da Cruz S.S., Trindade S.C., de Santana Passos-Soares J., Carvalho-Filho P.C., Figueiredo A.C.M.G., Lyrio A.O., Hintz A.M., Pereira M.G., Scannapieco F.** Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis. — *Oral Dis*. — 2020; 26 (2): 439–46. PMID: 31715080
3. **Slots J.** Focal infection of periodontal origin. — *Periodontol 2000*. — 2019; 79 (1): 233–5. PMID: 30892771
4. **Colombo A.P.V., Magalhães C.B., Hartenbach F.A.R.R., Souto R.M., da Silva-Boghossian C.M.** Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. — *Microb Pathog*. — 2016; 94: 27–34. PMID: 26416306
5. **Chevalier M., Ranque S., Prêcheur I.** Oral fungal-bacterial biofilm models in vitro: a review. — *Med Mycol*. — 2018; 56 (6): 653–67. PMID: 29228383
6. **Ипполитов Е.В.** Мониторинг формирования микробной биопленки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта: автореф. дис. ... д.м.н. — М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2016. — 49 с.  
[Ippolitov E.V. Monitoring of microbial biofilm formation and optimization of periodontal inflammatory diseases diagnostics: dissertation abstract. — Moscow: Sechenov University, 2016. — 49 p. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 30437271
7. **Chen C., Feng P., Slots J.** Herpesvirus-bacteria synergistic interaction in periodontitis. — *Periodontol 2000*. — 2020; 82 (1): 42–64. PMID: 31850623
8. **Olsen I., Progulsk-Fox A.** Invasion of *Porphyromonas gingivalis* strains into vascular cells and tissue. — *J Oral Microbiol*. — 2015; 7: 28788. PMID: 26329158
9. **Carvalho-Filho P.C., Gomes-Filho I.S., Meyer R., Olczak T., Xavier M.T., Trindade S.C.** Role of *Porphyromonas gingivalis* HmuY in immunopathogenesis of chronic periodontitis. — *Mediators Inflamm*. — 2016; 2016: 7465852. PMID: 27403039
10. **Zenobia C., Hajishengallis G.** *Porphyromonas gingivalis* virulence factors involved in subversion of leukocytes and microbial dysbiosis. — *Virulence*. — 2015; 6 (3): 236–43. PMID: 25654623
11. **Jung Y.-J., Jun H.-K., Choi B.-K.** Contradictory roles of *Porphyromonas gingivalis* gingipains in caspase-1 activation. — *Cell Microbiol*. — 2015; 17 (9): 1304–19. PMID: 25759090
12. **Nakayama M., Inoue T., Naito M., Nakayama K., Ohara N.** Attenuation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway by *Porphyromonas gingivalis* gingipains RgpA, RgpB, and Kgp. — *J Biol Chem*. — 2015; 290 (8): 5190–202. PMID: 25564612
13. **Hutcherson J.A., Bagaitkar J., Nagano K., Yoshimura F., Wang H., Scott D.A.** *Porphyromonas gingivalis* RgB is a proinflammatory signal transducer and activator of transcription 4 agonist. — *Mol Oral Microbiol*. — 2015; 30 (3): 242–52. PMID: 25418117
14. **Bengtsson T., Khalaf A., Khalaf H.** Secreted gingipains from *Porphyromonas gingivalis* colonies exert potent

- immunomodulatory effects on human gingival fibroblasts. — *Microbiol Res.* — 2015; 178: 18—26. PMID: 26302843
15. Lönn J., Ljunggren S., Klarström-Engström K., Demirel I., Bengtsson T., Karlsson H. Lipoprotein modifications by gingipains of *Porphyromonas gingivalis*. — *J Periodontol Res.* — 2018; 53 (3): 403—13. PMID: 29341140
  16. Behm C., Blufstein A., Abhari S.Y., Koch C., Gahn J., Schäffer C., Moritz A., Rausch-Fan X., Andrukhov O. Response of human mesenchymal stromal cells from periodontal tissue to LPS depends on the purity but not on the LPS source. — *Mediators Inflamm.* — 2020; 2020: 8704896. PMID: 32714091
  17. Olczak T., Sosicka P., Olczak M. HmuY is an important virulence factor for *Porphyromonas gingivalis* growth in the heme-limited host environment and infection of macrophages. — *Biochem Biophys Res Commun.* — 2015; 467 (4): 748—53. PMID: 26482851
  18. Trindade S.C., Olczak T., Gomes-Filho I.S., Moura-Costa L.F., Cerqueira E.M.M., Galdino-Neto M., Alves H., Carvalho-Filho P.C., Xavier M.T., Meyer R. Induction of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-10, IL-8 and immunoglobulin G by *Porphyromonas gingivalis* HmuY in humans. — *J Periodontol Res.* — 2012; 47 (1): 27—32. PMID: 21848614
  19. Fujita Y., Nakayama M., Naito M., Yamachika E., Inoue T., Nakayama K., Iida S., Ohara N. Hemoglobin receptor protein from *Porphyromonas gingivalis* induces interleukin-8 production in human gingival epithelial cells through stimulation of the mitogen-activated protein kinase and NF- $\kappa$ B signal transduction pathways. — *Infect Immun.* — 2014; 82 (1): 202—11. PMID: 24126532
  20. Wang C., Hörkkö S. Natural Monoclonal Antibody to Oxidized Low-Density Lipoprotein and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. — *Methods Mol Biol.* — 2017; 1643: 155—67. PMID: 28667536
  21. Konig M.F., Abusleme L., Reinholdt J., Palmer R.J., Teles R.P., Sampson K., Rosen A., Nigrovic P.A., Sokolove J., Giles J.T., Moutsopoulos N.M., Andrade F. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. — *Sci Transl Med.* — 2016; 8 (369): 369ra176. PMID: 27974664
  22. Kumawat R.M., Ganvir S.M., Hazarey V.K., Qureshi A., Purohit H.J. Detection of *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* in chronic and aggressive periodontitis patients: A comparative polymerase chain reaction study. — *Contemp Clin Dent.* — 2016; 7 (4): 481—6. PMID: 27994415
  23. Makino K., Takeichi O., Imai K., Inoue H., Hatori K., Himi K., Saito I., Ochiai K., Ogiso B. *Porphyromonas endodontalis* reactivates latent Epstein-Barr virus. — *Int Endod J.* — 2018; 51 (12): 1410—1419. PMID: 29858508
  24. Alyami H.M., Finoti L.S., Teixeira H.S., Aljefri A., Kinane D.F., Benakanakere M.R. Role of NOD1/NOD2 receptors in *Fusobacterium nucleatum* mediated NETosis. — *Microb Pathog.* — 2019; 131: 53—64. PMID: 30940608
  25. Ohara-Nemoto Y., Shimoyama Y., Nakasato M., Nishimata H., Ishikawa T., Sasaki M., Kimura S., Nemoto T.K. Distribution of dipeptidyl peptidase (DPP) 4, DPP5, DPP7 and DPP11 in human oral microbiota-potent biomarkers indicating presence of periodontopathic bacteria. — *FEMS Microbiol Lett.* — 2018; 365 (22). PMID: 30203018
  26. Groeger S., Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. — *Front Immunol.* — 2019; 10: 208. PMID: 30837987
  27. de Cássia Negrini T., Koo H., Arthur R.A. *Candida*-bacterial biofilms and host-microbe interactions in oral diseases. — *Adv Exp Med Biol.* — 2019; 1197: 119—41. PMID: 31732939
  28. Mergoni G., Percudani D., Lodi G., Bertani P., Manfredi M. Prevalence of *Candida* species in endodontic infections: Systematic review and meta-analysis. — *J Endod.* — 2018; 44 (11): 1616—1625.e9. PMID: 30241680
  29. Lomeli-Martinez S.M., Valentin-Goméz E., Varela-Hernández J.J., Alvarez-Zavala M., Sanchez-Reyes K., Ramos-Solano M., Cabrera-Silva R.I., Ramirez-Anguiano V.M., Lomeli-Martinez M.A., Martinez-Salazar S.Y., González-Hernández L.A., Andrade-Villanueva J.F. *Candida* spp. determination and Th1/Th2 mixed cytokine profile in oral samples from HIV+ patients with chronic periodontitis. — *Front Immunol.* — 2019; 10: 1465. PMID: 31316513
  30. Aggarwal T., Lamba A.K., Faraz F., Tandon S. Viruses: Bystanders of periodontal disease. — *Microb Pathog.* — 2017; 102: 54—8. PMID: 27899307
  31. Akram Z., Al-Aali K.A., Alrabiah M., Alonaidan F.A., Abduljabbar T., AlAhmari F., Javed F., Vohra F. Current weight of evidence of viruses associated with peri-implantitis and peri-implant health: A systematic review and meta-analysis. — *Rev Med Virol.* — 2019; 29 (3): e2042. PMID: 30901504
  32. Шатохин А.И., Волчкова Е.В. Роль герпесвирусов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. — *Стоматология.* — 2016; 95 (2): 89—91 [Shatokhin A.I., Volchkova E.V. Role of herpes viruses in periodontal disease pathogenesis. — *Stomatology.* — 2016; 95 (2): 89—91 (In Russ.)] eLIBRARY ID: 26094182
  33. Slots J., Slots H. Periodontal herpesvirus morbidity and treatment. — *Periodontol 2000.* — 2019; 79 (1): 210—20. PMID: 30892761
  34. Li F., Zhu C., Deng F.-Y., Wong M.C.M., Lu H.-X., Feng X.-P. Herpesviruses in etiopathogenesis of aggressive periodontitis: A meta-analysis based on case-control studies. — *PLoS One.* — 2017; 12 (10): e0186373. PMID: 29036216
  35. Watanabe N., Nodomi K., Koike R., Kato A., Takeichi O., Kotani A.I., Kaneko T., Sakagami H., Takei M., Oga-ta Y., Sato S., Imai K. EBV LMP1 in gingival epithelium potentially contributes to human chronic periodontitis via inducible IL8 production. — *In Vivo.* — 2019; 33 (6): 1793—800. PMID: 31662504
  36. Muzammil, Jayanthi D., Faizuddin M., Ahmad H.M.N. Association of interferon lambda-1 with herpes simplex viruses-1 and -2, Epstein-Barr virus, and human cytomegalovirus in chronic periodontitis. — *J Investig Clin Dent.* — 2017; 8 (2). PMID: 26677065
  37. Santos-Lima E.K.N., Oliveira Y.A., Santos R.P.B., Sampaio G.P., Pimentel A.C.M., Carvalho-Filho P.C., Moura-Costa L.F., Olczak T., Gomes-Filho I.S., Meyer R.J., Xavier M.T., Trindade S.C. Production of interferon-gamma, interleukin-6, and interleukin-1 $\beta$  by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with novel lys-gingipain synthetic peptides. — *J Periodontol.* — 2019; 90 (9): 993—1001. PMID: 30868592
  38. de Sousa Rodrigues P.M., Teixeira A.L., Kustner E.C., Medeiros R. Are herpes virus associated to aggressive periodontitis? A review of literature. — *J Oral Maxillofac Pathol.* — 2015; 19 (3): 348—55. PMID: 26980964
  39. Himi K., Takeichi O., Imai K., Hatori K., Tamura T., Ogiso B. Epstein-Barr virus reactivation by persistent apical periodontal pathogens. — *Int Endod J.* — 2020; 53 (4): 492—505. PMID: 31730263
  40. Chowdhry R., Singh N., Sahu D.K., Tripathi R.K., Mishra A., Singh A., Mukerjee I., Lal N., Bhatt M.L.B., Kant R. Dysbiosis and variation in predicted functions of the granulation tissue microbiome in HPV positive

- and negative severe chronic periodontitis. — *Biomed Res Int.* — 2019; 2019: 8163591. PMID: 31111067
41. **Abbas A.A., Taylor L.J., Dothard M.I., Leiby J.S., Fitzgerald A.S., Khatib L.A., Collman R.G., Bushman F.D.** Redondoviridae, a family of small, circular DNA viruses of the human oro-respiratory tract associated with periodontitis and critical illness. — *Cell Host Microbe.* — 2019; 25 (5): 719—729.e4. PMID: 31071295
42. **Pólvora T.L.S., Nobre Á.V.V., Tirapelli C., Jr M.T., de Macedo L.D., Santana R.C., Pozzetto B., Lourenço A.G., Motta A.C.F.** Relationship between human immunodeficiency virus (HIV—1) infection and chronic periodontitis. — *Expert Rev Clin Immunol.* — 2018; 14 (4): 315—27. PMID: 29595347
43. **Cavalla F., Letra A., Silva R.M., Garlet G.P.** Determinants of periodontal/periapical lesion stability and progression. — *J Dent Res.* — 2021; 100 (1): 29—36. PMID: 32866421
44. **Cardoso E.M., Reis C., Manzaneres-Céspedes M.C.** Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. — *Postgrad Med.* — 2018; 130 (1): 98—104. PMID: 29065749
45. **Moutsopoulos N.M., Konkel J.E.** Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. — *Trends Immunol.* — 2018; 39 (4): 276—87. PMID: 28923364
46. **Meyle J., Chapple I.** Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. — *Periodontol 2000.* — 2015; 69 (1): 7—17. PMID: 26252398
47. **Varanat M., Haase E.M., Kay J.G., Scannapieco F.A.** Activation of the TREM-1 pathway in human monocytes by periodontal pathogens and oral commensal bacteria. — *Mol Oral Microbiol.* — 2017; 32 (4): 275—87. PMID: 27448788
48. **Yu X., Hu Y., Freire M., Yu P., Kawai T., Han X.** Role of toll-like receptor 2 in inflammation and alveolar bone loss in experimental peri-implantitis versus periodontitis. — *J Periodontol Res.* — 2018; 53 (1): 98—106. PMID: 28872184
49. **Araujo-Pires A.C., Francisconi C.F., Biguetti C.C., Cavalla F., Aranha A.M.F., Letra A., Trombone A.P.F., Faveri M., Silva R.M., Garlet G.P.** Simultaneous analysis of T helper subsets (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Tr1 and Tregs) markers expression in periapical lesions reveals multiple cytokine clusters accountable for lesions activity and inactivity status. — *J Appl Oral Sci.* — 2014; 22 (4): 336—46. PMID: 25141207
50. **Braz-Silva P.H., Bergamini M.L., Mardegan A.P., De Rosa C.S., Hasseus B., Jonasson P.** Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. — *Acta Odontol Scand.* — 2019; 77 (3): 173—80. PMID: 30585523
51. **Arul D., Rao S.** Isolation of Naturally Induced T-regulatory Cells in Gingival Tissues of Healthy Human Subjects and Subjects with Gingivitis and Chronic Periodontitis. — *Cureus.* — 2019; 11 (3): e4283. PMID: 31183266
52. **da Motta R.J.G., Almeida L.Y., Villafuerte K.R.V., Ribeiro-Silva A., León J.E., Tirapelli C.** FOXP3+ and CD25+ cells are reduced in patients with stage IV, grade C periodontitis: A comparative clinical study. — *J Periodontol Res.* — 2020; 55 (3): 374—80. PMID: 31876956
53. **Stadler A.F., Angst P.D.M., Arce R.M., Gomes S.C., Oppermann R.V., Susin C.** Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: a meta-analysis. — *J Clin Periodontol.* — 2016; 43 (9): 727—45. PMID: 27027257
54. **Hovav A.H., Wilharm A., Barel O., Prinz I.** Development and function of  $\gamma\delta$ T cells in the oral mucosa. — *J Dent Res.* — 2020; 99 (5): 498—505. PMID: 32091949
55. **Мудров В.П., Мяндиев М.С., Фоменко И.С., Иванов С.Ю., Лолокова Н.В., Нелюбин В.Н.** Цитокиновая регуляция воспаления при бактериально-вирусной инфекции в тканях пародонта при пародонтите и периодонтите. — *Цитокины и воспаление.* — 2016; 2: 212—5 [Mudrov V.P., Mandiev M.S., Fomenko I.S., Ivanov S.Iu., Lolo-kova N.V., Nelyubin V.N. Cytokine regulation of inflammation and bacterial-viral co-infection in periodontal tissues with periodontitis. — *Citokines and Inflammation.* — 2016; 2: 212—5 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 29452894
56. **Bilichodmath S., Nair S.K., Bilichodmath R., Mangalekar S.B.** mRNA expression of IFN- $\lambda$ s in the gingival tissue of patients with chronic or aggressive periodontitis: A polymerase chain reaction study. — *J Periodontol.* — 2018; 89 (7): 867—74. PMID: 29717481
57. **da Luz F.A.C., Oliveira A.P.L., Borges D., Brígido P.C., Silva M.J.B.** The physiopathological role of IL—33: new highlights in bone biology and a proposed role in periodontal disease. — *Mediators Inflamm.* — 2014; 2014: 342410. PMID: 24692848
58. **Malcolm J., Awang R.A., Oliver-Bell J., Butcher J.P., Campbell L., Planell A.A., Lappin D.F., Fukada S.Y., Nile C.J., Liew F.Y., Culshaw S.** IL-33 exacerbates periodontal disease through induction of RANKL. — *J Dent Res.* — 2015; 94 (7): 968—75. PMID: 25808546
59. **Tada H., Matsuyama T., Nishioka T., Hagiwara M., Kiyoura Y., Shimauchi H., Matsushita K.** Porphyromonas gingivalis gingipain-dependently enhances IL-33 production in human gingival epithelial cells. — *PLoS One.* — 2016; 11 (4): e0152794. PMID: 27058037
60. **Taiete T., Monteiro M.F., Casati M.Z., Vale H.F., Ambosano G.M.B., Nociti F.H., Sallum E.A., Casarin R.C.V.** Local IL-10 level as a predictive factor in generalized aggressive periodontitis treatment response. — *Scand J Immunol.* — 2019; 90 (6): e12816. PMID: 31448837
61. **Moretti S., Bartolommei L., Galosi C., Renga G., Oikonomou V., Zamparini F. et al.** Fine-tuning of Th17 cytokines in periodontal disease by IL-10. — *J Dent Res.* — 2015; 94 (9): 1267—75. PMID: 26092379
62. **Yoshinaka K., Shoji N., Nishioka T., Sugawara Y., Hoshino T., Sugawara S., Sasano T.** Increased interleukin-18 in the gingival tissues evokes chronic periodontitis after bacterial infection. — *Tohoku J Exp Med.* — 2014; 232 (3): 215—22. PMID: 24646956
63. **Chitrapriya M.N., Rao S.R., Lavu V.** Interleukin-17 and interleukin-18 levels in different stages of inflammatory periodontal disease. — *J Indian Soc Periodontol.* — 2015; 19 (1): 14—7. PMID: 25810587
64. **Bunte K., Beikler T.** Th17 Cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases. — *Int J Mol Sci.* — 2019; 20 (14): 3394. PMID: 31295952
65. **Luo Y., Peng X., Duan D., Liu C., Xu X., Zhou X.** Epigenetic regulations in the pathogenesis of periodontitis. — *Curr Stem Cell Res Ther.* — 2018; 13 (2): 144—50. PMID: 28721820
66. **Lina S., Lihong Q., Di Y., Bo Y., Xiaolin L., Jing M.** microRNA-146a and Hey2 form a mutual negative feedback loop to regulate the inflammatory response in chronic apical periodontitis. — *J Cell Biochem.* — 2019; 120 (1): 645—57. PMID: 30125982
67. **Vigueras S.H., Zúñiga M.D., Jané-Salas E., Navarrete L.S., Segura-Egea J.J., Velasco-Ortega E., López-López J.** Viruses in pulp and periapical inflammation: a review. — *Odontology.* — 2016; 104 (2): 184—91. PMID: 25796386
68. **Dutzan N., Abusleme L.** T Helper 17 Cells as pathogenic drivers of periodontitis. — *Adv Exp Med Biol.* — 2019; 1197: 107—117. PMID: 31732938