

СТОМАТОЛОГИЯ

УДК: 616.24-007:618.23-014

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОЛОСТИ РТА, ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ФАКТОРОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА (ОБЗОР)

Агзамова Т.А.¹, Набиева У.П.², Ганиев А.А.³

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

³Стоматологический государственный медицинский институт

XULOSA

Parodontit tishlarni ushlab turuvchi to'qimalarning qaytarib bo'lmaydigan darajada buzilishiga olib keladigan va og'iz sog'lig'ini jiddiy ravishda buzadigan keng tarqalgan surunkali kasallikdir. Ko'proq ma'lumotlar og'iz bo'shlig'i mikrobiotasining gomeostaz va og'iz bo'shlig'i muhiti salomatligini saqlashda muhim rol o'ynashini ko'rsatadi. Biroq, muvozanatsiz ovqatlanish, chekish va yetarli darajada gigiyena kabi noqulay omillar mikroblar muvozanatining barqarorligini buzadi. Bu, ayniqsa, genetik yoki epigenetik moyilligi bo'lgan odamlar uchun xavfli bo'lib, yallig'lanish kasalliklari, xususan, periodontit xavfini oshiradi.

Tug'ma immunitet organizmni patogenlardan himoya qilishning birinchi qatorining asosiy vazifasini bajaradi. Uning faollashishi immunreaktsiyasini boshlaydigan va limfotsitlarni faollashtiradigan turli sitokinlar ishlab chiqarish bilan birga keladi. Ammo periodontitda yallig'lanish jarayonining rivojlanishi nafaqat mikroorganizmlarning mavjudligi, balki muayyan hujayra populatsiyalari tomonidan ajratilgan mediatorlarning tartibga solishning buzilishi bilan bog'liq. Ushbu vositachilarning aksariyati suyak to'qimalarini qayta modellashtirish jarayonlarini tartibga soladi. Ularning muvozanatini buzilishi osteogenezga nisbatan osteoklastik faollikning ustunligiga olib keladi, bu esa suyak to'qimalarining yetarli darajada tiklanmaganda buzilishini kuchaytiradi. Natijada, progressive parodontitning asosiy belgilaridan biri – alveolyar suyakning yo'qolishi kuzatilmoqda.

Kalit so'zlar: *parodontning yallig'lanish kasalliklari, og'iz bo'shlig'ining mikrobiotsenozi, yallig'lanish mediatorlari, sitokin regulyatsiyasi.*

Пародонтит представляет собой хроническое воспалительное заболевание мультифакторной природы, ассоциированное с дисбиотической бактериальной биоплёнкой и сопровождающееся прогрессирующей деструкцией тканей пародонта. Ключевым патогенетическим признаком данного состояния

SUMMARY

Periodontitis is a widespread chronic disease that leads to the irreversible destruction of the tissues holding the teeth and seriously disrupts oral health. Increasing evidence suggests an important role for oral microbiota in maintaining homeostasis and oral health. However, adverse factors of modern life, such as an unbalanced diet, smoking and insufficient hygiene, disrupt the stability of microbial equilibrium. This is especially dangerous for people with a genetic or epigenetic predisposition, which increases the risk of inflammatory diseases, in particular periodontitis.

Innate immunity performs a key function of the body's first line of defense against pathogens. Its activation is accompanied by the production of various cytokines that trigger the immune reaction and activate lymphocytes. However, the progression of the inflammatory process in periodontitis is due not only to the presence of microorganisms, but also to dysregulation of mediators secreted by certain cell populations. Many of these mediators regulate bone remodeling processes. Violation of their balance leads to the predominance of osteoclastic activity over osteogenesis, which enhances the destruction of bone tissue in the absence of its adequate restoration. As a result, there is a loss of alveolar bone - one of the key signs of progressive periodontitis.

Keywords: *paradont inflammatory diseases, oral microbiocenosis, inflammatory mediators, cytokine regulation.*

является воспалительный процесс, приводящий к утрате пародонтального прикрепления. Пародонт – это поддерживающая структура, которая окружает и поддерживает зубы. Он состоит из различных тканей, включая десны, цемент, периодонтальную связку и поддерживающую альвеолярную кость. Заболевания

пародонта представляют собой значимую проблему общественного здравоохранения, затрагивающую, по разным оценкам, от 20 до 50% населения в глобальном масштабе. Согласно прогнозам, распространённость и бремя этих патологий будут возрастать в будущем, что в первую очередь обусловлено старением населения [1].

Поскольку формирование бактериальной биоплёнки инициирует воспалительную реакцию в тканях пародонта, клиническая картина пародонтита определяется тремя основными признаками: (1) потерей пародонтальной поддержки зубов, выражающейся в клинически измеряемой утрате пародонтального прикрепления (CAL) и рентгенологически выявляемой резорбции альвеолярной кости (BL); (2) наличием пародонтальных карманов; (3) кровоточивостью десен [2].

Современные исследования подтверждают многофакторный характер патогенеза заболевания, включая влияние таких факторов, как курение, на развитие и модуляцию иммуновоспалительных реакций [2]. Эти механизмы способствуют возникновению дисбиотических изменений микробиома у пациентов с пародонтитом и могут оказывать влияние на тяжесть клинических проявлений заболевания.

ЦЕЛЬЮ ДАННОГО ОБЗОРА является представление последних данных литературы, касающихся изменений микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта, а также различных факторов иммунной системы, таких как популяции клеток, цитокины и иммунные механизмы, участвующих в разрушении поддерживающих тканей зуба.

Патогенез пародонтита. Пародонтальные заболевания обусловлены воздействием бактериальных факторов и антигенов, инициирующих локальную воспалительную реакцию и активацию компонентов врождённого иммунитета. Среди микрофлоры полости рта идентифицированы бактериальные виды, ассоциированные с развитием пародонтита, получившие общее наименование – пародонтопатогены [3].

Активация врождённого иммунного ответа осуществляется посредством toll-подобных рецепторов (TLR), структурно и функционально сходных с белком, кодируемым геном Toll у *Drosophila melanogaster*. Эти рецепторы преимущественно экспрессируются клетками врождённой иммунной системы, однако их экспрессия также зафиксирована в тканях пародонта [4]. Патогенные микроорганизмы способны проникать в эпителиальные клетки десны путём взаимодействия с интегрином $\beta 1$, что позволяет им реплицироваться и уклоняться от иммунного надзора со стороны организма-хозяина [5].

TLR, локализованные на эпителиальных клетках десны, способны распознавать высококонсервативные микробные структуры, такие как липополисахариды (ЛПС), пептидогликан, бактериальная ДНК, двухцепочечная РНК и липопротеины, объединяемые

под термином патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР) [6]. Взаимодействие РАМР с TLR активирует каскад внутриклеточных сигнальных путей, включая митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), что приводит к транскрипционной активации таких ключевых факторов, как ядерный фактор κB (NF- κB) и активатор белка-1 (AP-1) [7].

В результате запускаются врождённые иммунные механизмы, в том числе продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствующих рекрутированию циркулирующих лейкоцитов в зону воспаления. Активированные лейкоциты, включая клетки адаптивного иммунитета, усиливают воспаление путём секреции дополнительных провоспалительных медиаторов. На сегодняшний день считается, что пролонгированная активация этой первичной иммунной реакции (в среднем в течение 21 дня) способствует распространению воспалительного процесса и последующему разрушению как мягких, так и минерализованных структур пародонта [8].

Микробиоценоз полости рта при пародонтите. Твёрдые поверхности зубов и мягкие ткани слизистой оболочки полости рта заселены одним из наиболее гетерогенных микробных сообществ человеческого организма. По видовому разнообразию и биологической сложности оральная микробиота занимает второе место после микробиоты желудочно-кишечного тракта. Она представлена бактериями, археями, грибами и вирусами [9]. Эта сложность обусловлена различными условиями окружающей среды в разных частях полости рта (зубы, десневая борозда, прикрепленная десна, язык, неороговевающая слизистая оболочка щеки, губа, твердое и мягкое небо), которые обеспечивают несколько различных сред обитания для конкретных микробов. Микросреда полости рта создаёт благоприятные условия для формирования высокоорганизованных, как в структурном, так и в функциональном отношении, поверхностно-ассоциированных микробных сообществ – биоплёнок, погружённых во внеклеточный полимерный матрикс (ВПМ) [10]. ВПМ зрелой биоплёнки представляет собой сложный ансамбль внеклеточных полимерных компонентов, включая воду, полисахариды, белки, липиды и ДНК, которые способствуют адгезии микроорганизмов, стабилизации микробного сообщества и обеспечивают его устойчивость. Кроме того, ВПМ способствует прочному прикреплению биоплёнки к тканям хозяина, облегчает как межвидовые, так и внутривидовые взаимодействия и выполняет барьерную функцию, защищая микроорганизмы от действия факторов врождённого и адаптивного иммунитета, а также от антимикробных препаратов [11].

На сегодняшний день бактерии остаются наиболее изученными представителями микробиоты полости рта. Бактериальные компоненты орального микробиома функционируют не изолированно, а находятся во взаимодействии, формируя сложные

сети микробных коммуникаций. Эти взаимодействия включают в себя как синергетические метаболические связи, так и конкуренцию за субстраты, горизонтальный перенос генетического материала, вмешательство в сигнальные пути, а также конкурентные механизмы, обеспечивающие преимущества в процессе колонизации [12].

Грамположительные и грамотрицательные бактерии, находясь в составе биоплёнок, способны модулировать свою активность и изменять фенотип в ответ на плотность популяции, используя механизм межклеточной коммуникации, известный как кворумное чувствование (quorum sensing, QS). Данный процесс опосредован малыми диффундирующими сигнальными молекулами, синтезируемыми и секретируемыми бактериальными клетками с целью координации коллективного поведения. QS регулирует такие процессы, как формирование и рост биоплёнок, адаптация к изменениям микроэкологической среды, приобретение конкурентных преимуществ и экспрессия факторов вирулентности, способствующих развитию инфекционного процесса [13].

Сегодня одной из наиболее важных баз данных о микробиоценозе полости рта человека является база данных eHOMD [14]. По последним данным eHOMD версии 3.1 в полости рта насчитывается 774 вида бактерий, при этом 58% из них официально названы, 16% неназваны, но культивируются и 26% известны только как некультивируемые флотилиты. В микробиоме полости рта здоровых людей преобладают представители типов Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Fusobacteria и Spirochaetes, а также менее распространенное грибковое ядро, включающее роды Candida, Cryptococcus, Fusarium, Aspergillus и другие [15].

Микробиоценоз здорового пародонта.

Микробиоценоз здоровой десневой борозды или щели был определен путем пиросеквенирования областей V1-2 и V4 генов 16S рРНК [17]. В здоровых десневых бороздах (глубиной менее 4 мм) наиболее распространёнными являются представители типа Proteobacteria, особенно гаммапротеобактерии родов Acinetobacter, Haemophilus и Moraxella, а также внутри типа Firmicutes класс Bacilli, включающий роды Streptococcus, Granulicatella и Gemella. Эти роды можно считать симбионтами, которые в значительной степени возвращаются в пародонтальные карманы после пародонтального лечения [18].

Микробиоценоз пораженного пародонта. С 1950-х годов микробиоту пародонтального кармана изучают культуральными методами. Исследователи стремились определить виды микробов, имеющие решающее значение для возникновения и прогрессирования заболевания. Исторически, определенные Зигмундом Сокрански как микроорганизмы «красного комплекса», *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* (ранее *Bacteroides forsythus*) и *Treponema denticola* считались культивируемыми микроорганизмами, наиболее

связанными с заболеваниями глубоких пародонтальных карманов [19]. Хотя эти виды присутствуют в небольших количествах и у здоровых людей [20], считается, что именно они ответственны за инициирование и прогрессирование заболевания. В результате пародонтологического лечения микроорганизмы, относящиеся к так называемому «красному комплексу», становятся недетектируемыми или исчезают до уровня ниже порога обнаружения. Однако при рецидиве воспалительного процесса и повторном формировании глубоких пародонтальных карманов представители «красного комплекса» вновь выявляются в микробиоценозе поражённых участков. Помимо них, был идентифицирован кластер видов, характеризующихся менее выраженной ассоциацией с пародонтальной патологией, обозначаемый как «оранжевый комплекс». В его состав входят представители родов *Prevotella*, *Fusobacterium* и *Parvimonas micra* [21].

Используя метод пиросеквенирования было обнаружено, что микробиота, тесно связанная с поражёнными очагами глубиной более 4 мм, включает типы Spirochaetes роды Treponema, Synergistetes род Synergistes [22] и Bacteroidetes роды Porphyromonas, Prevotella и Tannerella. Класс Fusobacteria роды Fusobacterium и Leptotrichia также был в высокой степени связан с заболеванием. Класс Negativicutes роды Seleomonas и Megasphaera, оказались наиболее распространёнными по мере прогрессирования заболевания с появлением более глубоких очагов [23, 24]. Clostridia, включая роды Filifactor, Lachnospiraceae и Peptostreptococcus также наблюдается в глубоких поражённых участках наряду с классом Erysipelotrichia роды Erysipelothrix, Solobacterium и Bulleidia.

Современные технологии секвенирования существенно расширили представления о микробиологических ассоциациях при пародонтите, позволив выявить связь заболевания с ранее некультивируемыми или недооценёнными микроорганизмами. В частности, обнаружена корреляция с грамположительными анаэробами Filifactor alocis [23] и Peptostreptococcus stomatis, а также с представителями родов Prevotella, Synergistes, Megasphaera, Selenomonas и Desulfobulbus [26]. Многие из этих видов демонстрируют степень ассоциации с пародонтальной патологией, сопоставимую с таковой для классических представителей «красного комплекса». Полученные данные подтверждают, что пародонтит следует рассматривать как полимикробную инфекцию, обусловленную дисбиотической трансформацией микробного сообщества с участием патобионтов. Инициация экспансии таких микроорганизмов, по-видимому, связана с их способностью модифицировать трофическую среду за счёт индуцирования воспалительного ответа, экстравазации кровяных питательных субстратов и проникновения сывороточных белков в тканевые структуры. При этом наличие одиночного «истинного» патогена, строго соответствующего постулатам Коха, остаётся маловероятным [21].

Бактерии – не единственные микроорганизмы, присутствующие в пародонтальном кармане. Члены домена Archaea также были описаны в поддесневой биопленке [27]. Филотипы *Methanobrevibacter oralis* SBGA-1 и SGBA-2 обнаруживаются у пациентов с тяжелым пародонтитом, у которых наблюдаются низкие уровни *Treropema* spp [28]. Также предполагалось, что вирусы вносят вклад в микробиом пародонтального кармана. Гипотеза утверждает, что поддесневые бактерии и вирусы, инфицирующие прилегающие ткани пародонта, образуют патогенный консорциум. Вирус Эпштейна–Барр первого типа (EBV-1) преимущественно инфицирует В-лимфоциты пародонтальных тканей, тогда как цитомегаловирус человека (HCMV) поражает пародонтальные моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты. Установлено, что EBV-1, HCMV и другие представители семейства герпесвирусов значительно чаще выявляются в воспалённых участках пародонта, а также при остром некротическом язвенном гингивите, по сравнению с зонами, характеризующимися клинически здоровым пародонтом [29].

Гипотезы развития пародонтита. Гипотеза экологических бляшек (Marsh, 1994), гипотеза краеугольного патогена (Hajishengallis et al., 2012, Hajishengallis and Lamont, 2012) и модель полимикробной синергии и дисбиоза (Lamont and Hajishengallis, 2015) получили широкое признание в современной пародонтологии. Эти гипотезы согласуются с наблюдаемыми реципрокными взаимодействиями между комплексами бактерий, при которых воспаление десен в ответ на ранние колонизирующие бактерии изменяет поддесневую среду, что приводит к увеличению количества определенных эндогенных комменсальных бактерий [30].

Однако эти модели не могут полностью объяснить взаимодействие хозяина и микроба в здоровье и болезни. Все три гипотезы уделяют большое внимание специфическим (ключевым) бактериям, являющимся движущей силой развития пародонтита. Хотя эти доказательства интуитивно обоснованы, они не являются убедительными. У здоровых микробиом ротовой полости является симбиотическим. Предполагаемые патогены присутствуют в организме человека, но не являются патогенными [31]. Мы понимаем, что пародонтит представляет собой непрерывный процесс воспаления, разрушения тканей и микробного дисбиоза, модифицируемый такими факторами, как курение, системные заболевания и генетика [32]. Дальнейшие исследования этих сложных взаимодействий должны определить, как взаимодействуют метагеном хозяина и микробы, приводя к заболеванию.

Роль иммунорегуляторных факторов в патогенезе пародонтита. Иммунологический ответ, вызываемый микробной биопленкой, явно сложен. Иммуновоспалительный ответ хозяина при пародонтите на начальных этапах реализуется в виде физио-

логической реакции острого воспаления (гингивита) на воздействие над- и поддесневых биоплёнок. Эта фаза регулируется клетками врождённого иммунитета, включая резидентные клетки (эпителиоциты и фибробласты), фагоциты (макрофаги и нейтрофилы), а также белки комплемента и нейропептиды. Ключевую роль в модуляции воспалительной реакции на данном этапе играют провоспалительные цитокины, синтезируемые резидентными клетками, в том числе фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и интерлейкин-6 (IL-6). Эти медиаторы стимулируют хемотаксис иммунных клеток к очагу воспаления, усиливают экспрессию молекул адгезии на эндотелии сосудов и индуцируют синтез дополнительных провоспалительных факторов [33].

Хроническое воспаление, сопровождающее прогрессирование заболевания, приводит к разрушению пародонтальных тканей, включая резорбцию альвеолярной кости и деградацию внеклеточного полимерного матрикса (ВПМ). Потеря костной ткани обусловлена смещением баланса между остеогенезом и остеокластогенезом в сторону последнего. Этот процесс регулируется воспалительным сигнальным каскадом с участием рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANK), его лиганда (RANKL), а также IL-1 β , IL-6 и TNF- α [33].

Деструкция ВПМ осуществляется под действием матриксных металлопротеиназ (ММП) – семейства цинк- и кальций-зависимых ферментов (всего описано 23 типа), физиологически участвующих в тканевом ремоделировании. При пародонтите экспрессия ММП значительно усиливается, способствуя деградации коллагена, разрушению соединительной ткани десны и периодонтальной связки [34].

Резидентные клетки и врожденный иммунитет. Во врождённом иммунном ответе при пародонтите ключевую роль играют различные резидентные клетки, включая эпителиоциты, фибробласты десны и периодонтальной связки (PDL), остеобласты и дендритные клетки [7]. Эпителиальные клетки, являющиеся первой линией защиты, продуцируют интерлейкин-8 (IL-8) – хемоаттрактант нейтрофилов, способствующий их миграции в очаг воспаления [36] и усиливающий адгезию моноцитов на эндотелии сосудов.

Нейтрофилы, рекрутируемые в пародонтальные ткани, активируются и синтезируют провоспалительные цитокины, включая IL-1, IL-6 и TNF- α [37], которые усиливают разрушение пародонта, в том числе путём стимуляции костной резорбции. Моноциты, в свою очередь, под действием воспалительных сигналов могут дифференцироваться в остеокласты, параллельно высвобождая провоспалительные медиаторы.

Фибробласты десны (GF) и фибробласты периодонтальной связки (PDLF), являясь основными клетками соединительной ткани пародонта, активируются после преодоления микробами эпителиального ба-

рьера. Они синтезируют широкий спектр медиаторов воспаления, включая TNF- α , IL-6, IL-8, макрофагальный воспалительный белок-1 α (MIP-1 α) и фактор стромального происхождения-1 (SDF-1), играющие важную роль в регуляции воспалительного ответа и костного ремоделирования [39]. Кроме того, в PDLF наблюдается усиленная экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП), а также ламининов 8/9 и 2/4 [40]. Эти клетки также участвуют в активации остеокластогенеза путём секреции IL-1 β , IL-6, TNF- α и лиганда RANKL [41].

Совокупность этих реакций представляет собой типичное местное воспаление, опосредованное врождённым иммунитетом. Воспалительные цитокины, продуцируемые как резидентными клетками (эпителиоцитами, GF, PDLF, остеобластами и ДК), так и фагоцитами (нейтрофилами и макрофагами), играют решающую роль в остеокластогенезе и опосредуют потерю альвеолярной кости при пародонтите [3].

Лейкоциты и адаптивный иммунитет. После инициации врождённого иммунного ответа инфекционный процесс активирует каскад механизмов адаптивного иммунитета. Дендритные клетки, наряду с участием в врождённом воспалительном ответе, выполняют ключевую функцию в захвате, процессинге и презентации антигенов В- и Т-лимфоцитам, способствуя активации адаптивной иммунной системы [44].

Активация CD4⁺ Т-хелперных клеток приводит к их дифференцировке в фенотипически различные субпопуляции, определяющие тип иммунного ответа. Клетки Th1 и Th2 ассоциированы соответственно с клеточно-опосредованным и гуморальным иммунитетом [45], тогда как Th17- и Treg-клетки выполняют антагонистические функции: первые играют роль эффекторных клеток, усиливающих воспаление, а вторые – супрессоров, ограничивающих иммунный ответ [46].

Активация В-лимфоцитов сопровождается их дифференцировкой в плазматические клетки, продуцирующие антитела, направленные против бактериальных антигенов. В тканях, поражённых пародонтитом, обнаруживаются как Т-, так и В-лимфоциты, однако численно преобладают В-клетки [47]. Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что прогрессирование заболевания от гингивита к пародонтиту сопровождается изменением клеточного профиля воспаления: от преобладания Т-клеток к увеличению численности В-клеток и плазматических [48]. Этот переход регулируется соотношением между субпопуляциями Th1 и Th2, при этом хроническое течение пародонтита чаще ассоциируется с Th2-опосредованным воспалительным ответом [48].

Подобный цитокиновый профиль иммунной активации способствует разрушению соединительной ткани и резорбции альвеолярной кости. Ключевым

регулятором остеокластогенеза остаётся система RANK–RANKL–OPG, однако недавние данные свидетельствуют о вовлечении в дифференцировку остеокластов и других цитокинов, преимущественно продуцируемых в условиях хронического воспаления, что усиливает деструктивные процессы в тканях пародонта.

Цитокиновая регуляция остеокластогенеза при пародонтите

1. Система RANKL/OPG

Цитокиновая система RANKL/OPG играет ключевую роль в регуляции костного метаболизма и, в частности, в остеокластогенезе. Лиганд рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL) экспрессируется остеобластами, а также различными клетками иммунной системы – фибробластами, Т- и В-лимфоцитами. При патологических состояниях, таких как пародонтит, происходит дисрегуляция продукции RANKL. Остеобласты, экспрессирующие TLR1, 2, 4 и 6, в ответ на лиганды TLR2/6 и TLR2/1 усиливают активацию NF- κ B и экспрессию RANKL [49].

В физиологических условиях экспрессия RANKL фибробластами минимальна, однако под воздействием цитолетального токсина *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и липополисахарида (ЛПС) *Porphyromonas gingivalis* она значительно возрастает [50]. Наиболее мощными продуцентами RANKL при пародонтите являются клетки иммунной системы – Th1-, Th17- и В-лимфоциты, тогда как Treg-клетки подавляют экспрессию RANKL, регулируя остеокластогенез [51].

Остеопротегерин (OPG) представляет собой растворимый рецептор-ловушку, связывающий RANKL и предотвращающий его взаимодействие с рецептором RANK. При пародонтите наблюдается снижение продукции OPG, приводящее к увеличению соотношения RANKL/OPG и, как следствие, к стимуляции резорбции кости. В норме OPG синтезируется резидентными фибробластами пародонта и эндотелиальными клетками. Иммуногистохимические и молекулярные исследования показывают снижение уровня экспрессии OPG в тканях, поражённых пародонтитом, по сравнению со здоровыми участками десны [52].

2. TNF- α

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) представляет собой ключевой медиатор воспаления, усиливающий резорбцию кости и потерю соединительнотканного прикрепления. Он может синергировать с RANKL, активируя сигнальные пути c-Jun, NF- κ B и кальциевые каскады, что приводит к активации NFATc1 и дифференцировке остеокластов, в том числе независимо от RANKL [53]. TNF- α обнаруживается в высоких концентрациях в тканях, поражённых пародонтитом, где его экспрессия положительно коррелирует с уровнем RANKL [54, 55].

3. Интерлейкин-17 (IL-17)

IL-17 является провоспалительным цитокином, преимущественно продуцируемым Th17-клетками в зонах воспаления. Его дисрегуляция связана с усилением остеокластогенеза и потерей костной ткани. Повышенные уровни IL-17 обнаружены в жидкости пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом [56], а Th17-клетки были идентифицированы при хронических формах заболевания [57]. IL-17 может оказывать двойное действие: с одной стороны, он участвует в защите от внеклеточных патогенов, с другой – при избыточной экспрессии способствует резорбции альвеолярной кости. Он усиливает экспрессию RANKL на остеобластах и CD4⁺ Т-клетках [58], а также стимулирует рекрутирование и активацию иммунных клеток, что ведёт к дополнительной продукции IL-1 β , TNF- α и RANKL [59].

4. TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)

TRAIL, изначально описанный как индуктор апоптоза в опухолевых и нормальных клетках [60], также участвует в регуляции костного метаболизма. Исследования показали, что он способен индуцировать апоптоз в остеобластах и дифференцированных остеокластах [61]. Инфекционные агенты, как установлено, индуцируют экспрессию TRAIL в остеобластах [62], что может приводить к снижению остеогенной активности. Остеобласты, изолированные из альвеолярной кости пациентов с пародонтитом, демонстрируют сниженный дифференцировочный потенциал и повышенную чувствительность к апоптотическому действию TRAIL [63]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пародонтит – хроническое и чрезвычайно распространённое заболевание, которое необратимо поражает ткани, поддерживающие зубы, нанося непоправимый вред здоровью полости рта. Значимость микробного сообщества полости рта в поддержании гомеостаза и здоровья оральной среды становится всё более очевидной. Однако факторы современного образа жизни, включая несбалансированное питание, курение и недостаточную гигиену полости рта, способствуют нарушению устойчивого равновесия орального микробиома. Эти изменения особенно критичны у лиц с генетической и/или эпигенетической предрасположенностью, увеличивая риск развития воспалительных заболеваний, таких как пародонтит.

Многие из этих медиаторов участвуют в контроле ремоделирования костной ткани. Нарушение их баланса ведёт к смещению равновесия между остеогенезом и остеокластогенезом в сторону последнего. Это сопровождается усилением резорбции кости без соответствующего усиления процессов костеобразования, что в конечном итоге приводит к потере альвеолярной кости – одному из ключевых признаков прогрессирующего пародонтита.

Этиология пародонтита – бактериальная. Однако данные указывают на иммуновоспалительный патогенез. Именно продолжающееся воспаление при-

водит к потере волокон периодонтальной связки, клинической потере прикрепления и углублению пародонтального кармана. Важно отметить, что резорбция кости не вызвана непосредственно микробами. Активация остеокластов стимулируется в основном медиаторами воспаления.

Таким образом, дальнейшее изучение и объяснение механизмов, связывающих воспаление и нарушение микробиома полости рта с прогрессированием пародонтита будет способствовать лучшему пониманию сложного иммунопатогенеза данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елизова Л.А., Атрушкевич В.Г., Орехова Л.Ю. Новая классификация заболеваний пародонта. Пародонтит. Пародонтология | Parodontologiya 2021;26(1)
2. Назарова Н.Ш., Рахманова Н.Р. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном пародонтите. // Достижения науки и образования. 2020. - № 6 (60). -С.65-70.
3. Наврузова У.О. Современные аспекты этиопатогенеза генерализованного пародонтита (обзор литературы) //Биология и интегративная медицина. 2019. № 2 (30). С. 62-89.
4. Alexander EH, Rivera FA, Marriott I, Anguita J, Bost KL, Hudson MC. Staphylococcus aureus-induced tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand expression mediates apoptosis and caspase-8 activation in infected osteoblasts. BMC Microbiology. 2003;3, article 5
5. Bartold PM, Van Dyke TE. An appraisal of the role of specific bacteria in the initial pathogenesis of periodontitis. J Clin Periodontol. 2019 Jan;46(1):6-11. doi: 10.1111/jcpe.13046. PMID: 30556922; PMCID: PMC6357965.
6. Benakanakere M, Kinane DF. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. Frontiers of Oral Biology. 2012;1:41–55.
7. Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. Joint Bone Spine. 2010;77(6):537–541.
8. Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. FEMS Microbiology Letters. 2012;333(1):1–9.
9. Bowen W.H., Burne R.A., Wu H., Koo H. Oral Biofilms: Pathogens, Matrix, and Polymicrobial Interactions in Microenvironments. Trends Microbiol. 2018;26:229–242. doi: 10.1016/j.tim.2017.09.008.
10. Checchi V., Maravic T., Bellini P., Generali L., Consolo U., Breschi L., Mazzoni A. The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17:4923. doi: 10.3390/ijerph17144923.
11. Cugini C., Shanmugam M., Landge N., Ramasubbu

- N. The Role of Exopolysaccharides in Oral Biofilms. *J. Dent. Res.* 2019;98:739–745. doi: 10.1177/0022034519845001.
12. Di Stefano M, Polizzi A, Santonocito S, Romano A, Lombardi T, Isola G. Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022 May 5;23(9):5142. doi: 10.3390/ijms23095142. PMID: 35563531; PMCID: PMC9103139.
 13. Marsh P.D., Zaura E. Dental biofilm: Ecological interactions in health and disease. *J. Clin. Periodontol.* 2017;44((Suppl. S18)):S12–S22. doi: 10.1111/jcpe.12679.
 14. Massimo Costalunga, Mark C. Herzberg. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology Letters.* Volume 162, Issue 2, Part A, 2014, Pages 22–38, ISSN 0165-2478, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017>.
 15. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Alhareky M., Gaffar B., Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Sci. World J.* 2020;2020:2146160. doi: 10.1155/2020/2146160.
 16. Tang Y, Sun F, Li X, Zhou Y, Yin S, Zhou X. Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharides induce RANKL by mouse osteoblast in a way different from that of Escherichia coli lipopolysaccharide. *Journal of Endodontics.* 2011;37(12):1653–1658.
 17. Tew JG, El Shikh ME, El Sayed RM, Schenkein HA. Dendritic cells, antibodies reactive with ox-LDL, and inflammation. *Journal of Dental Research.* 2012;91(1):8–16.
 18. Trevani AS, Chorny A, Salamone G, et al. Bacterial DNA activates human neutrophils by a CpG-independent pathway. *European Journal of Immunology.* 2003;33(11):3164–3174.
 19. Vartoukian SR, Palmer RM, Wade WG. Diversity and morphology of members of the phylum “synergistetes” in periodontal health and disease. *Applied and environmental microbiology.* 2009;75:3777–3786.
 20. Vartoukian SR, Palmer RM, Wade WG. Diversity and morphology of members of the phylum “synergistetes” in periodontal health and disease. *Applied and environmental microbiology.* 2009;75:3777–3786.
 21. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2005;32(4):383–389.
 22. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity.* 2006;24(6):677–688.
 23. Weaver CT, Hatton RD. Interplay between the TH17 and TReg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. *Nature Reviews Immunology.* 2009;9(12):883–889.
 24. Yamanaka W, Takeshita T, Shibata Y, Matsuo K, Eshima N, Yokoyama T, et al. Compositional stability of a salivary bacterial population against supragingival microbiota shift following periodontal therapy. *Plos One.* 2012;7:e42806.
 25. Yafilina A, Xu K, Chen J, Ivashkiv LB. TNF activates calcium-nuclear factor of activated T cells (NFAT) c1 signaling pathways in human macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108(4):1573–1578.
 26. Zauli G, Secchiero P. The role of the TRAIL/TRAIL receptors system in hematopoiesis and endothelial cell biology. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2006;17(4):245–257.
 27. Zhang W, Ju J, Rigney T, Tribble G. Integrin alpha-5beta1-fimbriae binding and actin rearrangement are essential for Porphyromonas gingivalis invasion of osteoblasts and subsequent activation of the JNK pathway. *BMC Microbiology.* 2013;13(1, article 5)
-