

Роль взаимодействия микробиоты и эпителиального барьера в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: систематический обзор

М.И. Кейцлер*, Е.С. Слажнева, И.Г. Островская, В.Г. Атрушкевич

Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Воспалительные заболевания пародонта занимают актуальную позицию в значимых вопросах современной стоматологии в связи с высоким уровнем распространенности гингивита и пародонтита во всем мире. Цель данной работы – систематизация данных научной литературы о роли механизма повышенной эпителиальной проницаемости десневой борозды в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта, а также некоторых особенностях взаимодействия микробиоты и эпителиального барьера.

Материалы и методы. Проведен анализ научных статей и оригинальных исследований из баз данных PubMed, Google Search и eLIBRARY, где было найдено 1536 публикаций, опубликованных с 2004 по 2024 год. Отобрано 53 публикации, среди которых встречались исследования *in vivo*, *in vitro* и обзорные статьи. Данные отобранных статей изложены в этом обзоре.

Результаты. Все больше данных свидетельствует о том, что нарушения микробиоты слизистой оболочки могут модулировать врожденные и адаптивные иммунные реакции. Полезные бактерии могут либо индуцировать антимикробные защитные механизмы через иммунный ответ хозяина, либо проявлять прямую активность в отношении патогенов, разрушающих барьер. Процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации является важным механизмом, благодаря которому эпителиальные клетки изменяют фенотип, потеряв свои характерные свойства. В результате данных изменений может произойти разрушение базальной мембраны и нарушение целостности эпителиального барьера, что способствует образованию пародонтального кармана и проникновению патогенных микроорганизмов в ткани ротовой полости. В этом процессе немаловажная роль отводится межклеточным соединениям и плотным контактам, которые являются важными структурами для поддержания стабильности физиологических функций клеток.

Заключение. Нарушение функции эпителиального барьера, а именно его проницаемости, способствует инфильтрации микробных патогенов и может привести к хорошо скоординированному дисбактериозу, который усиливает повреждение эпителиальных клеток десневой борозды и развитию воспалительного процесса в пародонте. Оценивая повышенную проницаемость эпителиального барьера десневой борозды пародонта, необходимо учитывать такие факторы, как присутствие конкретных пародонтопатогенов и их метаболитов, наличие определенных белков плотных контактов, а также генетический аспект.

Ключевые слова: белки плотных контактов, воспалительные заболевания пародонта, проницаемость эпителиального барьера, десневая борозда, десневая жидкость, микробиота полости рта, пародонтит, пародонтопатогены.

Для цитирования: Кейцлер МИ, Слажнева ЕС, Островская ИГ, Атрушкевич ВГ. Роль взаимодействия микробиоты и эпителиального барьера в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта: систематический обзор. *Пародонтология*. 2024;29(4):366-377. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-1013>

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Кейцлер Мария Игоревна, кафедра терапевтической стоматологии и пародонтологии, Российский университет медицины, 127006, ул. Долгоруковская, д. 4, г. Москва, Российская Федерация. Для переписки: mari.keytsler@mail.ru

Конфликт интересов: Атрушкевич В.Г. является заместителем главного редактора журнала «Пародонтология», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Благодарности: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Индивидуальные благодарности для декларирования отсутствуют.

The role of microbiota and epithelial barrier interaction in the pathogenesis of periodontal diseases: a systematic review

M.I. Keitsler*, E.S. Slazhneva, I.G. Ostrovskaya, V.G. Atrushkevich

Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Periodontitis and gingivitis are a significant concern in modern dentistry due to the persistently high global prevalence of gingivitis and periodontitis. This study aims to review and systematize current scientific knowledge regarding the role of increased epithelial permeability in the gingival sulcus in the pathogenesis of these diseases. It also explores key aspects of the interaction between the oral microbiota and the epithelial barrier.

Materials and Methods. A systematic analysis of scientific articles and original research was conducted using the PubMed, Google Scholar, and eLIBRARY databases. From an initial pool of 1,536 publications spanning 2004 to 2024, 53 articles were selected, comprising in vivo and in vitro studies as well as review articles. The findings from these studies are summarized in this review.

Results. Emerging evidence indicates that disturbances in the mucosal microbiota can modulate both innate and adaptive immune responses. Beneficial bacteria may trigger antimicrobial defense mechanisms through host immune responses or directly counteract periodontopathogens that compromise the epithelial barrier. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a critical mechanism through which epithelial cells lose their characteristic properties, altering their phenotype. These changes can result in basement membrane degradation and a loss of epithelial barrier integrity, ultimately contributing to periodontal pocket formation and the infiltration of pathogenic microorganisms into oral tissues. Intercellular junctions, particularly tight junctions, are vital for maintaining the stability and functionality of epithelial cells, playing a crucial role in these processes.

Conclusion. Impairment of the epithelial barrier, particularly increased permeability, facilitates the infiltration of microbial pathogens and may lead to dysbiosis, exacerbating epithelial damage in the gingival sulcus and contributing to the progression of periodontal diseases. When evaluating increased epithelial permeability in the gingival sulcus, it is essential to consider factors such as the presence of periodontopathogens, their metabolites, the expression of tight junction proteins, and genetic predispositions.

Key words: tight junction proteins, periodontal diseases, epithelial barrier permeability, gingival sulcus, gingival fluid, oral microbiota, periodontitis, periodontopathogens

For citation: Keitsler MI, Slazhneva ES, Ostrovskaya IG, Atrushkevich VG. The role of microbiota and epithelial barrier interaction in the pathogenesis of periodontal diseases: a systematic review. *Parodontologiya*. 2024;29(4):366-377. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-1013>

***Corresponding author:** Maria I. Keitsler, Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Russian University of Medicine, Dolgorukovskaya St., 4, Moscow, Russian Federation, 127006. For correspondence: mari.keitsler@mail.ru

Conflict of interests: V.G. Atrushkevich is the deputy editor-in-chief of the journal 'Periodontology', but has nothing to do with the decision to publish this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Acknowledgments: The authors declare that there was no external funding for the study. There are no individual acknowledgments to declare.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В связи с высоким уровнем распространенности гингивита и пародонтита у населения различных популяций, в том числе у лиц молодого трудоспособного возраста, актуальность воспалительных заболеваний пародонта требует поиска новых методов диагностики, лечения и профилактики [1, 2].

Этиопатогенез воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) сложен и до конца не изучен. Предполагается, что различные факторы, включая генетическую предрасположенность, иммунологические нарушения, вирусные и бактериальные инфекции, дефицит витаминов и микроэлементов, гормональный дисбаланс, механические травмы и стресс, связаны с ВЗП [2, 3]. Следует отметить, что указанные факторы нарушают разнообразие и состав комменсальной микробиоты полости рта.

Сегодня воспалительные заболевания пародонта рассматриваются как мультибактериальное дисбиотическое заболевание, которое развивается вследствие трансформации нормобиоты в патогенное сообщество. Из-за микробиологического сдвиг

га в качественном и количественном соотношении между микробиотой пародонтального кармана, иммунной реакцией организма и окружающей средой возникает иммуновоспалительный ответ, который определяет развитие заболевания [4].

Ключевая роль в хроническом течении и прогрессировании пародонтита отводится патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, в частности таким видам грамотрицательных бактерий, как *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) [5].

Десневая борозда является открытым и особенно уязвимым местом. Она выстлана неороговевающим эпителием, который постепенно становится тоньше, переходя в соединительный эпителий, который соединяется с поверхностью зуба и постоянно подвергается воздействию микробной биопленки, что приводит к постоянной иммунной активации [4-6].

Факторы, способствующие фокальной дезинтеграции структуры эпителия прикрепления, а также



активации врожденного иммунитета через Толл-подобные рецепторы, включают повышенную степень воспаления десневой борозды из-за миграции полиморфноядерных лейкоцитов, мононуклеарных лейкоцитов (например, Т- и В-лимфоцитов) и способность разных видов бактерий в составе зубной биопленки индуцировать разный цитокиновый профиль эпителиальных клеток, что в свою очередь влияет на уровень белков плотных контактов и увеличение расстояния между десмосомами эпителиальных клеток. Т-клетки участвуют в регуляции плотных контактов эпителия, что приводит к гомеостазу или направлению течения болезни. Межклеточные пространства в эпителии позволяют некоторым бактериальным продуктам и антигенам проникать в слизистую оболочку, происходит усиление их транспорта через плотные контакты и развитие разлитого воспаления [4-6].

Пародонтит характеризуется подавлением ключевых эпителиальных маркеров, таких как Е-кадгерин, виментин и N-кадгерин, которые клинически выражаются в увеличении микроизъязвлений эпителиальной выстилки пародонтального кармана, образованием грануляционной ткани и фиброза. Клеточные и молекулярные взаимодействия при распространении воспаления в тканях пародонта могут приводить к смещению клеток десневого кармана от эпителиального к мезенхимальному фенотипу.

Все эти сведения показывают, что развитие воспаления в тканях пародонта основано на нарушении функционирования белков плотных контактов, обеспечивающих барьерную функцию эпителия, что и определяет актуальность настоящего систематического обзора.

Целью настоящего обзора являлось изучение механизмов плотных контактов и повышенной проницаемости эпителиального барьера в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научных статей и оригинальных исследований из базы данных PubMed, Google Search и eLIBRARY, где было найдено 1536 публикаций, опубликованных с 2004 по 2024 года. Поиск осуществлялся, по ключевым словам: inflammatory periodontal diseases, epithelial barrier permeability, oral microbiota, tight junction proteins, gingival crevicular fluid, «хронический пародонтит», «агрессивный пародонтит»; «эпителиальный барьер», синдром повышенной эпителиальной проницаемости.

В ходе работы был проведен систематический обзор научных статей и оригинальных исследований, включенных в международные и отечественные базы данных с применением чек-листа PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), предназначенного для систематических обзоров и метаанализов.

В соответствии с критериями включения и исключения было отобрано 53 публикации, среди которых встречались исследования *in vivo*, *in vitro* и обзорные статьи. Систематический обзор был сделан для оценки и изучения информации о роли механизма повышения эпителиальной проницаемости в патогенезе ВЗП и осознания возможности применения белков плотных контактов в качестве биомаркеров этих заболеваний.

Стратегия поиска публикаций:

Поиск публикаций проводился в трех электронных базах данных: PubMed, Google Search и eLIBRARY с 2004 по 2024 год. Во время поиска были использованы следующие ключевые слова: inflammatory periodontal diseases, epithelial barrier permeability, oral microbiota, tight junction proteins, chronic periodontitis, aggressive periodontitis; gingival crevicular fluid, «хронический пародонтит», «агрессивный пародонтит»; «эпителиальный барьер», синдром повышенной эпителиальной проницаемости. Также были просмотрены библиографические списки найденных публикаций и из них выбраны вручную потенциально значимые исследования.

Критерии отбора публикаций

Первоначально для систематического обзора были отобраны по названию, аннотации и дате 1536 публикаций.

После исключения повторных не подходящих под критерии включения/исключения в базах данных количество статей уменьшилось до 765. Из них для скрининга было отобрано 130 статей, содержащих данные рандомизированных контролируемых клинических испытаний, систематических обзоров.

Было исключено 78 статей, основными причинами исключения стали отсутствие клинических диагнозов или четких диагностических критериев при проведении исследований и отсутствие репрезентативности выборки. Разногласия по поводу включения или исключения исследования в обзор решались путем обсуждения. В итоге в систематический обзор было включено 53 исследования (рис. 1).

Критерии включения публикаций в обзор

Проводились исследования *in vitro* и *in vivo*, в которых принимали участие пациенты молодого (от 18 до 44 лет) и среднего возраста (от 45 до 59 лет) с воспалительными заболеваниями пародонта, с клиническими признаками хронического гингивита; с проявлениями хронического пародонтита, а также лица без клинических проявлений воспаления пародонта (контрольная группа).

В исследованиях проводили анализ экспрессии и/или продукции белков плотных контактов в ротовой жидкости (десневая жидкость, слюна) или биопсию десневой ткани у лиц с клинически здоровым пародонтом и/или пациентов с ВЗП. Важным было от-

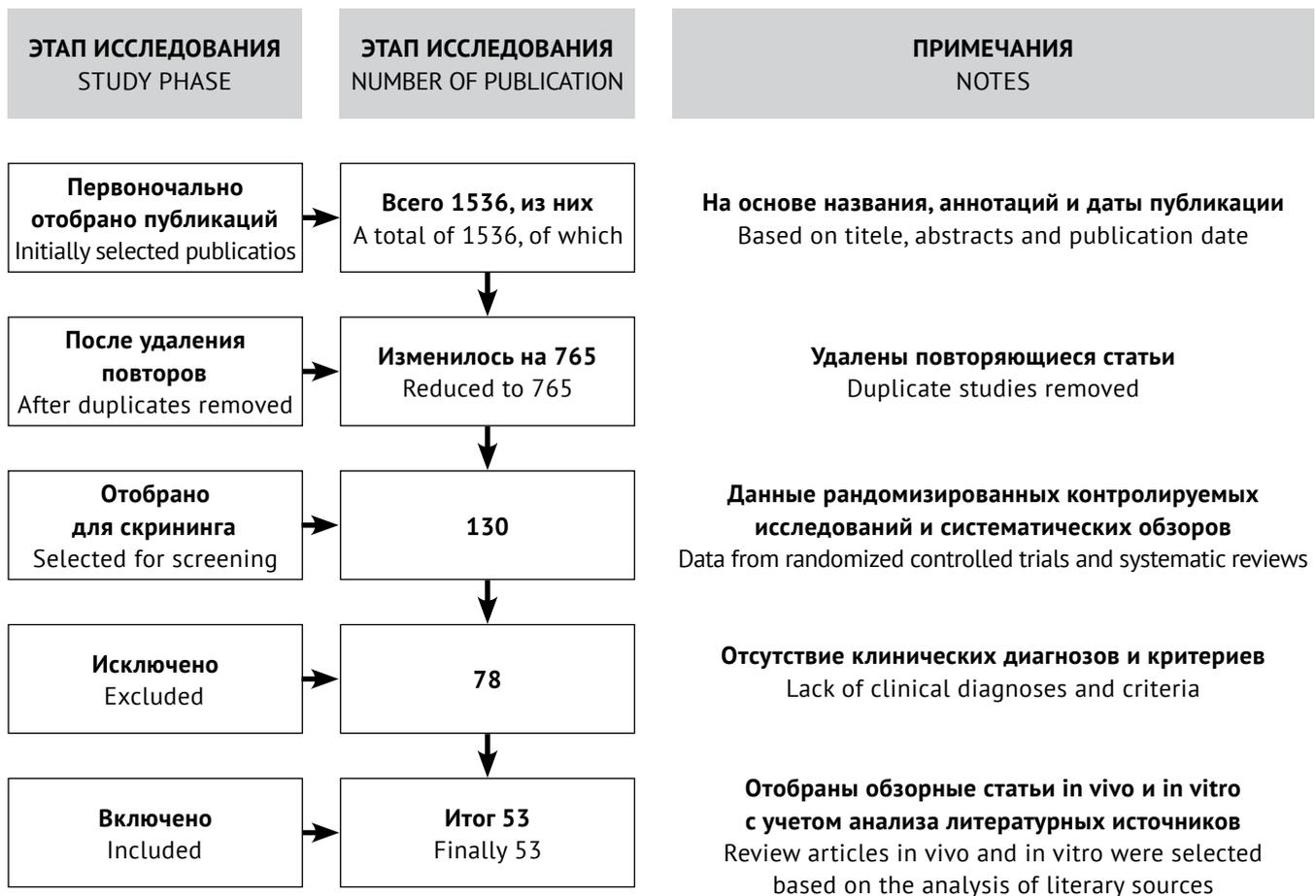


Рис. 1. Критерии отбора публикаций для включения в систематический обзор
Fig. 1. Criteria for selection of publications for inclusion in the systematic review

сутствие предварительных вмешательств на тканях пародонта пациентов.

Критерии исключения публикаций из обзора:

- детский возраст обследуемых (до 18 лет);
- не воспалительные заболевания пародонта;
- исследуются антимикробные пептиды в крови пациентов;
- изучение экспрессии АМП при заболеваниях СОПР;
- обзоры, метаанализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования показывают, что микробный дисбактериоз полости рта разнообразен при инфекционных заболеваниях и изменяется во время их прогрессирования [7-9].

Дисбиоз полости рта может вызывать ВЗП посредством нескольких молекулярных механизмов. Совсем недавно исследование показало, что точно настроенные перекрестные связи между микробиотой полости рта, иммунными клетками и эпителием имеют решающее значение для поддержания архитектуры слизистой оболочки и гомеостаза [22, 24, 27]. Все больше данных свидетельствует о том, что нарушения микробиоты слизистой оболочки могут

модулировать врожденные и адаптивные иммунные реакции, при этом воспаление возникает из-за уменьшения количества симбиотных микроорганизмов и/или увеличения количества патобиотных микроорганизмов (симбиотных бактерий с патогенным потенциалом). Например, один из механизмов, с помощью которого эти микробы регулируют иммунитет, заключается в контроле регуляторных Т-клеток (Treg) и Т-хелперов 17 (Th17) [22-24].

Кроме того, эпителий распознает и реагирует на микробиоту. В свою очередь, микробный дисбактериоз и связанные с ним метаболитные изменения разрушают целостность эпителия слизистой оболочки и его барьерные функции [25, 26]. Результатом анализа изученных статей, которые нас заинтересовали, стали названия видов бактерий и маркеры регулируемого барьерного перехода и его механизм (как показано в таблице 1). Можно выделить следующие механизмы влияния полезных микробов на барьерную функцию эпителия десны. Полезные бактерии могут либо индуцировать антимикробные пептиды (АМП) через иммунный ответ хозяина, либо проявлять прямую антимикробную активность в отношении патогенов, разрушающих барьер, усиливая экспрессию генов, связанных с плотным соединением (Т).

Таблица 1. Виды бактерий и маркеры, участвующие в механизме барьерного перехода
Table 1. Bacterial species and markers involved in the barrier transition mechanism

| Патоген Pathogen | Фактор Factor | Прямые/косвенные эффекты на функцию эпителиального барьера Direct/indirect effects on epithelial barrier function | Ссылка Link |
|---------------------------------|---|---|----------------|
| <i>P. gingivalis</i> | Целые бактерии Whole bacteria (ATCC33277) | Дегградация белков адгезионного соединения (Е-кадгерин) и белка плотного соединения (окклюдин), снижение TEER, увеличение парацеллюлярной транслокации бактерий Degradation of adherens junction proteins (E-cadherin) and tight junction protein (occludin), decreased TEER, increased paracellular translocation of bacteria | 10 |
| <i>P. gingivalis</i> | Целые бактерии Whole bacteria (ATCC33277) | Увеличение парацеллюлярной проницаемости FITC-декстраном, снижение уровней экспрессии белков плотного соединения (zo-1 окклюдин), снижение TEER Increased paracellular permeability with FITC-dextran, decreased expression levels of tight junction proteins (zo-1 occludin), decreased TEER | 11 |
| <i>P. gingivalis</i> | Гингипаин Gingipain | Дегградация белка Е-кадгерина (протеаза kgp оказывает более сильное воздействие, чем RgpA и RgpB) Degradation of E-cadherin protein (kgp protease has a stronger effect than RgpA and RgpB) | 12 |
| <i>P. gingivalis</i> | ЛПС LPS | Снижение уровня экспрессии м-РНК и белка Е-кадгерина Decreased expression of mRNA and E-cadherin protein | 13 |
| <i>P. gingivalis</i> | ЛПС LPS | Снижение уровня мРНК клаудина и клаудина Decreased levels of claudin and claudin mRNA | 14 |
| <i>P. gingivalis</i> | Фимбрии Fimbriae | Увеличение адгезии к эпителиальным клеткам, дегградация клеточно-адгезивного белка Increased adhesion to epithelial cells, degradation of cell adhesion protein | 15 |
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> | Целые бактерии Whole bacteria (Y4) | Снижение уровня экспрессии м-РНК и белка коннексина Decreased expression of mRNA and connexin protein | 16 |
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> | Белок наружной мембраны Outer membrane protein | Снижение межклеточной коммуникации через щелевые соединения, дегградация белка щелевых соединений (коннексина) Decreased intercellular communication through gap junctions, degradation of gap junction protein (connexin) | 17 |
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> | Белок наружной мембраны Outer membrane protein | Снижение уровня белка Е-кадгерина Decreased levels of E-cadherin protein | 18 |
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> | Белок наружной мембраны Outer membrane protein | Снижение уровня цитозольного распределения Е-кадгерина Decreased cytosolic distribution of E-cadherin | 19 |
| <i>T. denticola</i> | Целые бактерии Whole bacteria (ATCC35405) | Нарушение структуры десмосома, снижение парацеллюлярной проницаемости Disruption of desmosome structure, decreased paracellular permeability | 20 |
| <i>T. denticola</i> | Дентилизин Dentilizin | Дегградация белка zo-1, снижение TEER Degradation of zo-1 protein, decreased TEER | 21 |

В целом как прямые, так и непрямые пути, регулируемые полезными бактериями, положительно связаны с поддержанием эпителиального барьера десны. Таким образом, некоторые бактерии полости

рта повреждают физиологический барьер, интернализуются в эпителиальных клетках десневой борозды, изменяя биохимические процессы, тем самым повышая его проницаемость.

1. Барьерная функция при заболеваниях пародонта

Скорость обновления клеток в десневой борозде удивительно высока и составляет 6-12 дней. Это выгодно тем, что позволяет быстро заменять клетки и компоненты тканей, поврежденные в результате воздействия микробов. Помимо разрушения эпителиального барьера, опосредуемого нейтрофилами, был исследован значительный вклад пародонтопатогенов и факторов их вирулентности в разрушение барьера. Исследование *in vitro* продемонстрировало, что лечение бактериальным липополисахаридом (LPS) снижает экспрессию клаудина-1 при JE, уменьшая последующее разрушение эпителиального барьера. Совсем недавно авторы сообщили, что фактор вирулентности *P. gingivalis* разрушает полученный из эпителия десен белок E-кадгерин и, таким образом, нарушает барьерные функции эпителия *in vitro*. В целом эти данные свидетельствуют о том, что модуляция функции эпителиального барьера микроорганизмами вносит значительный вклад в возникновение и прогрессирование заболеваний пародонта [44].

Несколько недавних исследований продемонстрировали поддержание барьерной функции эпителия десен с помощью фармацевтических продуктов, питательных веществ и метаболитов. Так, например, ирсогладин малеат является противоязвенным средством, которое предотвращает вызванное пародонтопатогенами разрушение E-кадгерина и клаудина-1 в эпителиальных клетках десен. А витамины С и Е показывают положительный результат в восстановлении разрушенного E-кадгерина в эпителиальных клетках десны человека, пораженных ЛПС *P. gingivalis*. В клетках кератиноцитов десны, инфицированных *P. gingivalis*, полифенолы зеленого чая улучшили экспрессию белков плотного соединения, включая окклюдин и ZO-1 [17, 19, 43].

Плотные соединения являются не статическими, а высокодинамическими структурами, которые постоянно меняют форму из-за взаимодействия с внутренними/внешними стимулами, такими как цитокины, факторы роста, пищевые остатки, а также патогенные и комменсальные бактерии (Shimizu 2010). На сегодняшний день было показано, что 40 различных белков расположены в плотных соединениях, включая ZO-1, окклюдина и клаудина [50].

Результаты другого исследования показали, что целостность орального эпителиального барьера усиливается в присутствии катехина и что это может быть результатом гиперэкспрессии или перераспределения ZO-1 и окклюдина при иммунофлуоресцентном окрашивании. ZO-1 – это основной белок плотного соединения, который напрямую связывается с актин-цитоплазматическими нитями и с окклюдинам трансмембранным плотного соединения белка [51].

2. Первые упоминания о плотных контактах

Плотное соединение (TJ) впервые было визуализировано с помощью просвечивающей электрон-

ной микроскопии (ТЭМ) в областях между соседними эпителиальными клетками в 1963 году. Также было показано, что оно связано с параклеточным транспортом. Электронная микроскопия с замораживанием-разрывом продемонстрировала анастомозирующую сеть нитей TJ, которые располагались поверхностно и глубоко в «дырявом» и «плотном» эпителии, соответственно. Было обнаружено, что морфология нитей TJ сильно коррелирует с барьерной функцией эпителия, на что указывает трансэпителиальное электрическое сопротивление (TER) в эпителиальных клетках кишечника.

В настоящее время TJ известны как группа белков, которые уплотняют параклеточное пространство между соседними клетками, вблизи апикальной мембраны. Zonula occludens-1 (ZO-1), первый белок TJ, был обнаружен в 1986 году, в то время как цингулин был идентифицирован как другой периферический элемент TJ в 1989 году.

В 1993 году окклюдин был идентифицирован как первый трансмембранный белок, способствующий барьерной функции, связанной с TJ. Позже были обнаружены другие трансмембранные белки, действующие на TJ, такие как клаудины, молекулы адгезии в соединениях (JAMs), а также MAL и родственные белки, отвечающие за транспорт везикул и мембранный связующий домен-3 (MarvelD3).

Помимо того что некоторые белки TJ являются естественным барьером, например клаудин-2 и клаудин-15, они могут образовывать параклеточные поры для проницаемости воды и ионов в энтероцитах. Таким образом, нарушенная барьерная функция эпителия может усиливать цикл положительной обратной связи иммунно-ассоциированной барьерной дисфункции, которая тесно связана как с патогенозом, так и с прогрессированием воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта [31].

3. Структура и молекулярная архитектура плотных соединений

Проницаемость эпителиального барьера зависит от структуры белков, входящих в его структуру. При этом плотные контакты имеют способность менять проницаемость. Плотные соединения (TJ) представляют собой динамические структуры, которые образуются в результате агрегации ряда специфических белков на апикальной мембране. Компоненты TJ можно отличить по их локализации в трансмембранных белках и цитоплазматических каркасных белках.

3.1. Трансмембранные белки

Трансмембранные белки TJ структурно подразделяются на три группы: 1) однопролетные белки, включая соединительную молекулу адгезии (JAM), гомолог белка Crumbs 3 (Crb3) и рецептор вируса Коксаки и аденовируса (CAR); 2) трехпролетный белок, вещество эпикарда кровеносных сосудов (BVES); и 3) тетрапролетные белки семейств клаудина и бел-

ков MARVEL, связанных с плотными соединениями (TAMP), которые включают окклюдин, трицеллюлин и MarvelD3. JAM, клаудин, окклюдин и трицеллюлин были тщательно изучены и показали, что они участвуют в проницаемости TJ в эпителиальных клетках кишечника. JAM принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов и участвуют в межклеточной адгезии и проницаемости эпителия и эндотелия. Существует четыре типа JAM, а именно JAM-A, JAM-B, JAM-C и JAM-4, но роль JAM-4 в TJS до сих пор неясна [44].

Клаудины известны как фундаментальные компоненты TJ, участвующие в модуляции параклеточной проницаемости ионов и молекул. Идентифицировано по меньшей мере 26 представителей семейства клаудиновых млекопитающих. В TJ клаудины разбираются на мембранные нити посредством гомо- или гетеромерного взаимодействия, и две противоположно параллельные нити соединяются, образуя пористую структуру, регулирующую параклеточное движение малых молекул.

Сообщается, что эта закрытая проницаемость и целостность цепей клаудина в значительной степени определяется динамической экспрессией порообразующих и осадкообразующих клаудинов (т. е. клаудин-2 и клаудин-4, соответственно). Действительно, порообразующие клаудины определяются как параклеточные ионные каналы [45].

Окклюдин демонстрирует мотив MARVEL в двухклеточной области, который обеспечивает трансгомодимерное расположение апикальных мембран. Цитозольный С-конец окклюдина состоит из различных фосфорилированных остатков сигнальных киназ и места стыковки каркасов. Хотя окклюдин считается важным компонентом TJ, истощение количества окклюдина в эпителиальных клетках приводит к интактности барьера, неизменной проницаемости и повышенной локализации других тампонов в области соединения. Окклюдин может участвовать в сборке TJ с помощью каркасных белков, т. е. zonula occludens (ZO) -1, но физиологические функции каждого отдельного белка до конца не изучены. Более того, недавняя работа показала, что ZO-1 не важен для установления барьерной функции, но он играет жизненно важную роль в восстановлении слизистой оболочки кишечника [46].

3.2. Строительные белки

В область TJ включена бляшка строительных белков с различными доменами, которые специфически связываются с мотивами интегральной части TJ, другими строительными белками и цитоскелетом, чтобы регулировать сборку TJ, проницаемость стыков и связанную с этим сигнализацию.

3.2.1. PDZ-содержащие строительные белки

PDZ-содержащие белки образуют соединительную бляшку путем связывания с интегральными белками TJ. Эволюционно сохраненная последовательность

PDZ длиной ~ 90 остатков позволяет каркасным белкам выполнять две основные функции: 1) закреплять внутриклеточный С-конец трансмембранных белков (TJS, ионные каналы, рецепторы и т. д.); 2) создавать каркасные сети посредством взаимодействия с другими PDZ-белками посредством PDZ-PDZ-димеризации.

Zonula occludens (ZO), включая ZO-1 и его гомологи ZO-2 и ZO-3, представляет собой группу связанных с PDZ каркасных белков, которые принадлежат к суперсемейству мембраноассоциированных гуанилаткиназоподобных белков, обладающих участками трех tandemных PDZ-доменов на N-конце [47].

ZO-1 является фундаментальным компонентом TJS, который взаимодействует с другими каркасами и F-актином для регулирования проницаемости эпителиального барьера. Предполагается, что ZO-1 и ZO-2 выполняют перекрывающиеся функции по закреплению цепи TJ. ZO-1 также играет ключевую роль в передаче сигналов между структурой TJ и актиновым цитоскелетом [49].

3.2.2. Белки, не являющиеся каркасами PDZ (цингулин и парацингулин)

Гомодимеры цингулина и парацингулина состоят из свернутого стержня и глобулярной головки, которые имеют общий мотив взаимодействия ZO-1 (ZIM) на N-конце. Было обнаружено, что цингулин связывается с компонентами TJ, а именно с JAM-A, ZO-1 и ZO-2 [50].

4. Эпителиально-мезенхимальная трансформация при воспалительных заболеваниях пародонта

Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что происходит частичное раскрытие плотных контактов в слизистой под влиянием бактериальных агентов, повышение проницаемости эпителия и, как следствие, развитие ВЗП [28, 29]. *P. gingivalis* не только обладает способностью проникать через эпителиальный физический барьер, но и может прикрепляться, вторгаться и размножаться в оральных эпителиальных клетках [30]. Бактерии используют эту стратегию, чтобы защитить себя от гуморальной иммунной системы. Более конкретно, *P. gingivalis fimbriae* прилипает к интегрину $\alpha 5 \beta 1$, вызывая сигнальный каскад, который реконструирует эпителиальный клеточный цитоскелет, чтобы обеспечить бактериальную инвазию с помощью актиноопосредованного механизма [38, 39].

Процесс эпителиально-мезенхимальной трансформации является важным механизмом, благодаря которому эпителиальные клетки изменяют свой фенотип, потеряв свои характерные свойства. Это явление может происходить как частично, так и полностью и связано с потерей клетками своей первоначальной организации [24-26]. Однако этот процесс требует некоторой последовательности клеточных и молекулярных событий, таких как стойкость к клеточной гибели, апикально-базальной полярности,

диссоциации клеточных адгезивных молекул и реструктуризации цитоскелета.

При этом повышение активности мезенхимальных маркеров сопровождается снижением экспрессии эпителиальных маркеров [27-29]. В результате данных изменений может произойти разрушение базальной мембраны и нарушение целостности эпителиального барьера, что способствует образованию пародонтального кармана и способствует проникновению патогенных микроорганизмов в ткани ротовой полости.

Удивительно, что существует несколько общих факторов, которые являются как рисками, так и стимуляторами для развития пародонтита и эпителио-мезенхимальной трансформации. К стимулирующим факторам ЭМТ относятся грамотрицательные бактерии и их факторы вирулентности, активация цитокинов при воспалении, воздействие табачного дыма и гипоксия клеток.

Также было доказано, что системные заболевания, такие как сахарный диабет, связаны с индукцией ЭМТ. Связь между патогенными факторами и рисками окружающей среды с пародонтитом хорошо изучена, что дает основание считать, что ЭМТ может быть потенциально вовлечена в патогенез пародонтита [30, 31]. Это может указывать на то, что эпителиально-мезенхимальная трансформация является основным фактором, способствующим увеличению популяций резидентных фибробластов, что приводит к фиброзу пародонтальных карманов, потере прикрепления и необратимому хроническому воспалительному процессу.

Согласно данным ряда авторов, пародонтопатогены имеют способность глубоко мигрировать в ткани через воспаленные и поврежденные эпителиальные слои пародонтального кармана. Индекс кровоточивости, проявляющийся в пародонтальных карманах, ясно указывает на наличие микроразрушений в эпителии кармана [32-34].

Кроме того, клеточные и тканевые изменения, наблюдаемые при заболевании пародонта, в сочетании с ключевыми цитокинами и другими молекулярных медиаторов, указывают на возможное участие эндопаразитарной микробной системы в прогрессировании данного заболевания. Например, образцы клеток десны, выделенные у пациентов, страдающих пародонтитом, демонстрировали повышенную экспрессию фибронектина и интегрин $\alpha\upsilon\beta 6$ в окружающей ткани, а культуры эпителиальных клеток, полученные из того же источника, показали увеличенную экспрессию фибронектина и матриксных металлопротеиназ 9, 13 и 2 [35-37].

Считается, что основным механизмом этого процесса является увеличение бактериальной нагрузки, что приводит к ослаблению барьера, отделяющего биопленку от кровотока, что позволяет распространить провоспалительные факторы из пародонтальных бактерий и инфицированных тканей. В этом процессе немаловажная роль отводится межклеточ-

ным соединениям и плотным контактам, которые являются важными структурами для физиологических функций клеток. Они участвуют в сигнальных метаболических каскадах, которые контролируют рост и дифференцировку клеток [39, 40, 41].

Бактериальная инвазия в ткани десны может быть иницирована трансцеллюлярной или парацеллюлярной способами инвазии в сулькулярный эпителий. Отрицательная корреляция между уровнем TJ-белка ZO-1 и бактериальной инвазией в десневую ткань была показана на мышинной модели пародонтита и у пациентов с пародонтитом, что подтверждает роль парацеллюлярного пути в бактериальной инвазии.

Механизмы парацеллюлярной инвазии бактерий можно разделить на две категории: прямое разрушение межклеточных соединений и модуляция экспрессии функциональных белков. Для микробных сообществ характерна способность использовать обильные белки в качестве питательных веществ, поэтому многие патогенные микроорганизмы пародонта продуцируют мощные протеазы. Гингипаины *P. gingivalis* могут непосредственно деградировать AJ-белок E-кадгерин и TJ-белки окклюдин и молекулы функциональной адгезии 1, что приводит к увеличению парацеллюлярной проницаемости. Другой способ ослабить межклеточные соединения – модулировать экспрессию функциональных белков. Инкубация человеческого эпителиального монослоя десны человека с *P. gingivalis*-липополисахаридом (ЛПС) снижало уровень генов и белков E-кадгерина, что увеличивало проникновение ЛПС через эпителиальный барьер десны и ускорение воспалительной реакции [42-44, 47, 52].

Кроме того, бутират, который является метаболитом анаэробных бактерий, дестабилизировал эпителиальный барьер десны, вызывая пироптоз и снижение уровня различных функциональных белков. В отличие от этого, 10-гидрокси-цис-12-октадеценная кислота, метаболит, продуцируемый несколькими штаммами *Lactobacillus*, подавляла *P. gingivalis*-индуцированную деградацию E-кадгерина *in vitro* и в модели пародонтита у мышей, способствуя посттрансляционным модификациям E-кадгерина [48, 53].

Эти результаты позволяют предположить, что не только бактериальные компоненты, но и метаболиты играют определенную роль в регуляции эпителиального барьера десневой борозды.

Таким образом, поддержание целостности эпителиального барьера является интересной гипотезой для профилактики и лечения заболеваний пародонта. Наличие плотных соединений на стратегическом важном участке пародонта способствует межклеточной адгезии и барьерной функции. Щелевые контакты помогают контролировать процесс передачи сигналов между клетками, а наличие десмосом и полудесмосом в качестве связующих контактов способствует механической прочности и целостности тканей. Более подробные исследования в данном направлении необходимы для разработки

профилактической медицины и фармацевтических средств против воспалительных и метаболических заболеваний не только полости рта и пародонта, но всего желудочно-кишечного тракта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результату анализа источников литературы определяется ключевая роль плотных межклеточных соединений на начальных этапах взаимодействия организма против бактерий в тканях пародонта. функции эпителиального барьера, а именно его проницаемости, способствует инфильтрации микробных патогенов и может привести к хорошо скоординированному дисбактериозу, который усиливает повреждение эпителиальных клеток десневой борозды и развитию воспалительного процесса в пародонте.

Оценивая повышенную проницаемость эпителиального барьера десневой борозды пародонта необходимо учитывать такие факторы, как присутствие конкретных пародонтопатогенов и их метаболитов, наличие определенных цитокинов и белков плотных контактов. Понимание того, как микробиота полости рта участвует в эпителиальном барьере пародонта и динамическом балансе иммунной системы, требует дальнейшего исследования.

Более глубокое изучение в этой области, несомненно, предоставит возможные стратегии применения белков плотных контактов в качестве биомаркеров воспалительных заболеваний пародонта, а также для разработки профилактической медицины и фармацевтических средств против воспалительных и метаболических заболеваний не только пародонта, но и всего желудочно-кишечного тракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ковалевский АМ, Ушакова АВ, Ковалевский ВА, Прожерина ЕЮ. Бактериальная биопленка пародонтальных карманов: переосмысление опыта пародонтологии. *Пародонтология*. 2018;23(2):15-21. doi: 10.25636/PMP.1.2018.2.3
2. Kovalevskiy AM, Ushakova AV, Kovalevskiy VA, Prozhherina EYu. Bacterial biofilm of periodontal pockets: the revision of periodontology experience. *Parodontologiya*. 2018;23(2):15-21 (In Russ.). doi: 10.25636/PMP.1.2018.2.3
3. Ипполитов ЕВ, Николаева ЕН, Царев ВН. Биопленка полости рта – индукторы сигнальных систем врожденного иммунитета. *Стоматология*. 2017;96(4):58-62. doi: 10.17116/stomat201796458-62
4. Ippolitov EV, Nikolaeva EN, Tsarev VN. Oral biofilm: inductors of immunity signal pathways. *Stomatology*. 2017;96(4):5862 (In Russ.). doi: 10.17116/stomat201796458-62
5. Царев ВН, Николаева ЕН, Ипполитов ЕВ. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017;94(5):101-112. doi: 10.36233/0372-9311-2017-5-101-112
6. Tsarev VN, Nikolaeva EN, Ippolitov EV. Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2017;94(5):101-112 (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-2017-5-101-112
7. Bosshardt DD, Lang NP. The junctional epithelium: from health to disease. *J Dent Res*. 2005;84(1):9-20. doi: 10.1177/154405910508400102
8. Blaskewicz CD, Pudney J, Anderson DJ. Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia. *Biol Reprod*. 2011;85(1):97-104. doi: 10.1095/biolreprod.110.090423
9. Bartold PM, Van Dyke TE. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontology 2000*. 2017;75(1):317-329. doi: 10.1111/prd.12169
10. Слажнева ЕС, Тихомирова ЕА, Атрушкевич ВГ. Пародонтопатогены: новый взгляд. Систематический обзор. Часть 1. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2020;20(1):70-76. doi:10.33925/1683-3031-2020-20-1-70-76
11. Slazhneva ES, Tikhomirova EA, Atrushkevich VG. Periodontopathogens: a new view. Systematic review. Part 1. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2020;20(1):70-76. (In Russ.). doi:10.33925/1683-3031-2020-20-1-70-76
12. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010;192(19):5002-17. doi: 10.1128/JB.00542-10
13. Тихомирова ЕА, Слажнева ЕС, Атрушкевич ВГ. β-дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор. *Пародонтология*. 2020;25(4):276-286. doi:10.33925/1683-3759-2020-25-4-276-286
14. Tikhomirova EA, Slazhneva ES, Atrushkevich VG. β-defensins and the inflammatory periodontal diseases: a systematic review. *Parodontologiya*. 2020;25(4):276-286. (In Russ.). doi:10.33925/1683-3759-2020-25-4-276-286
15. Katz J, Sambandam V, Wu JH, Michalek SM, Balkovetz DF. Characterization of Porphyromonas gingivalis-induced degradation of epithelial cell junctional complexes. *Infect Immun*. 2000;68(3):1441-1449. doi: 10.1128/IAI.68.3.1441-1449.2000
16. Lagha AB, Groeger S, Meyle J, Grenier D. Green tea polyphenols enhance gingival keratinocyte integrity

- and protect against invasion by *Porphyromonas gingivalis*. *Pathog Dis*. 2018;76(4):fty030.
doi: 10.1093/femspd/fty030
12. Katz J, Yang Q, Zhang P, Potempa J, Travis J, Michalek SM, et al. Hydrolysis of epithelial junctional proteins by *Porphyromonas gingivalis* gingipains. *Infect Immun*. 2002;70(5):2512-2518.
doi: 10.1128/IAI.70.5.2512-2518.2002
13. Abe-Yutori M, Chikazawa T, Shibasaki K, Murakami S. Decreased expression of E-cadherin by *Porphyromonas gingivalis*-lipopolysaccharide attenuates epithelial barrier function. *J Periodontol Res*. 2017;52(1):42-50.
doi: 10.1111/jre.12367
14. Guo W, Wang P, Liu ZH, Ye P. Analysis of differential expression of tight junction proteins in cultured oral epithelial cells altered by *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide, and extracellular adenosine triphosphate. *Int J Oral Sci*. 2018;10(1):1-7.
doi: 10.1038/ijos.2017.51
15. Amano A. Disruption of epithelial barrier and impairment of cellular function by *Porphyromonas gingivalis*. *Front Biosci*. 2007;6:3965-3974.
doi: 10.2741/2363
16. Nakagawa I, Amano A, Inaba H, Kawai S, Hamada S. Inhibitory effects of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae on interactions between extracellular matrix proteins and cellular integrins. *Microbes Infect*. 2005;7(2):157-163.
doi: 10.1016/j.micinf.2004.10.007
17. Fujita T, Ashikaga A, Shiba H, Uchida Y, Hirono C, Iwata T, et al. Regulation of IL-8 by Irsogladine maleate is involved in abolishment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-induced reduction of gap-junctional intercellular communication. *Cytokine*. 2006;34(5-6):271-277.
doi: 10.1016/j.cyto.2006.06.002
18. Noguchi T, Shiba H, Komatsuzawa H, Mizuno N, Uchida Y, Ouhara K, et al. Syntheses of prostaglandin E2 and E-cadherin and gene expression of β -defensin-2 by human gingival epithelial cells in response to *actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Inflammation*. 2003;27(6):341-349.
doi: 10.1023/B:IFLA.0000006702.27906.e9
19. Uchida Y, Shiba H, Komatsuzawa H, Hirono C, Ashikaga A, Fujita T, et al. Irsogladine maleate influences the response of gap junctional intercellular communication and IL-8 of human gingival epithelial cells following periodontopathogenic bacterial challenge. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(2):502-507.
doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.197
20. Damek-Poprawa M, Korostoff J, Gill R, Dirienzo JM. Cell junction remodeling in gingival tissue exposed to a microbial toxin. *J Dent Res*. 2013;92(6):518-523.
doi: 10.1177/0022034513486807
21. Uitto VJ, Pan YM, Leung WK, Larjava H, Ellen RP, Finlay BB, et al. Cytopathic effects of *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase on migrating and stratified epithelial cells. *Infect Immun*. 1995;63:3401-3410.
doi: 10.1128/iai.63.9.3401-3410.1995
22. Galea I. The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(11):2489-2501.
doi: 10.1038/s41423-021-00757-x
23. Hijazi K, Lowe T, Meharg C, Berry SH, Foley J, Hold GL. Mucosal microbiome in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Dent Res*. 2015;94(3 Suppl):87S-94S.
doi: 10.1177/0022034514565458
24. Pat Y, Yazici D, D'Avino P, Li M, Ardicli S, Ardicli O, et al. Recent advances in the epithelial barrier theory. *Int Immunol*. 2024;36(5):211-222.
doi: 10.1093/intimm/dxae002
25. Kempuraj D, Thangavel R, Selvakumar GP, Zaheer S, Ahmed ME, Raikwar SP, et al. Brain and Peripheral Atypical Inflammatory Mediators Potentiate Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:216.
doi: 10.3389/fncel.2017.00216
26. Vitkov L, Singh J, Schauer C, Minnich B, Krunic J, Oberthaler H, et al. Breaking the Gingival Barrier in Periodontitis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4544.
doi: 10.3390/ijms24054544
27. Stehlikova Z, Tlaskal V, Galanova N, Roubalova R, Kreisinger J, Dvorak J., et al. Oral Microbiota Composition and Antimicrobial Antibody Response in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Microorganisms*. 2019;7(12):636.
doi: 10.3390/microorganisms7120636
28. Su SC, Chang LC, Huang HD, Peng CY, Chuang CY, Chen YT, et al. Oral microbial dysbiosis and its performance in predicting oral cancer. *Carcinogenesis*. 2021;42(1):127-135.
doi: 10.1093/carcin/bgaa062
29. Tsukita S, Furuse M. Overcoming barriers in the study of tight junction functions: from occludin to claudin. *Genes Cells*. 1998;3(9):569-73.
doi: 10.1046/j.1365-2443
30. Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol*. 2018;200(4):525-540.
doi: 10.1007/s00203-018-1505-3
31. Yang CY, Yeh YM, Yu HY, Chin CY, Hsu CW, Liu H, et al. Oral Microbiota Community Dynamics Associated With Oral Squamous Cell Carcinoma Staging. *Front Microbiol*. 2018;9:862.
doi: 10.3389/fmicb.2018.00862
32. Yang J, Ran M, Li H, Lin Y, Ma K, Yang Y, et al. New insight into neurological degeneration: Inflammatory cytokines and blood-brain barrier. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:1013933.
doi: 10.3389/fnmol.2022.1013933
33. Yang SF, Huang HD, Fan WL, Jong YJ, Chen MK, Huang CN, et al. Compositional and functional variations of oral microbiota associated with the mutational changes in oral cancer. *Oral Oncol*. 2018;77:1-8.
doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.12.005
34. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-Specific Immunity at the Oral Mucosal Barrier. *Trends Immunol*.

2018;39(4):276-287.

doi: 10.1016/j.it.2017.08.005

35. Ronay V, Belibasakis GN, Schmidlin PR, Bostan-
ci N. Infected periodontal granulation tissue contains
cells expressing embryonic stem cell markers. A pilot
study. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2013;123(1):12-6.

doi: 10.5167/uzh-77307

36. Dabija-Wolter G, Cimpan MR, Costea DE, Johan-
nessen AC, Sørnes S, Neppelberg E, et al. Fusobacterium
nucleatum enters normal human oral fibroblasts in vi-
tro. *J Periodontol.* 2009;80(7):1174-83.

doi: 10.1902/jop.2009.090051

37. Dutzan N, Konkell JE, Greenwell-Wild T, Moutso-
poulos NM. Characterization of the human immune
cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol.*
2016;9(5):1163-1172

doi: 10.1038/mi.2015.136

38. Tribble GD, Lamont RJ. Bacterial invasion of epi-
thelial cells and spreading in periodontal tissue. *Peri-
odontology 2000.* 2010;52(1):68-83.

doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00323

39. Akiyama SK, Olden K, Yamada KM. Fibronectin
and integrins in invasion and metastasis. *Cancer Metas-
tasis Rev.* 1995 Sep;14(3):173-89.

doi: 10.1007/BF00690290

40. Ye P, Yu H, Simonian M, Hunter N. Expression patterns
of tight junction components induced by CD24 in an oral epi-
thelial cell-culture model correlated to affected periodontal
tissues. *J Periodontal Res.* 2014;Apr;49(2):253-9.

doi: 10.1111/jre.12102

41. Moonwiriyaakit A, Pathomthongtaweetchai N, Stein-
hagen PR, Chantawichitwong P, Satianrapapong W, Pong-
korpsakol P. Tight junctions: from molecules to gastroin-
testinal diseases. *Tissue Barriers.* 2023;11(2):2077620.

doi: 10.1080/21688370.2022.2077620

42. Dabija-Wolter G, Bakken V, Cimpan MR, Johan-
nessen AC, Costea DE. In vitro reconstruction of human
junctional and sulcular epithelium. *J Oral Pathol Med.*
2013;42(5):396-404.

doi: 10.1111/jop.12005

43. Fujita T, Kishimoto A, Shiba H, Hayashida K, Kaji-
ya M, Uchida Y, et al. Irsogladine maleate regulates neu-
trophil migration and E-cadherin expression in gingival
epithelium stimulated by Aggregatibacter actinomycetem-
comitans. *Biochem Pharmacol.* 2010;79(10):1496-1505.

doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.017

44. Hartmann C, Schwietzer YA, Otani T, Furuse M,
Ebnet K. Physiological functions of junctional adhesion

molecules (JAMs) in tight junctions. *Biochim Biophys
Acta Biomembr.* 2020;1862(9):183299.

doi: 10.1016/j.bbmem.2020.183299

45. Otani T, Furuse M. Tight Junction Structure and Func-
tion Revisited. *Trends Cell Biol.* 2020 Oct;30(10):805-817.

doi: 10.1016/j.tcb.2020.08.004.

Erratum in: *Trends Cell Biol.* 2020;30(12):1014.

doi: 10.1016/j.tcb.2020.10.001.

46. Kuo WT, Zuo L, Odenwald MA, Madha S, Singh G,
Gurniak CB, et al. The Tight Junction Protein ZO-1 Is Dis-
pensable for Barrier Function but Critical for Effective Mu-
cosal Repair. *Gastroenterology.* 2021;161(6):1924-1939.

doi: 10.1053/j.gastro.2021.08.047

47. González-Mariscal L, Betanzos A, Avila-Flores A.
MAGUK proteins: structure and role in the tight junc-
tion. *Semin Cell Dev Biol.* 2000;11(4):315-24.

doi: 10.1006/scdb.2000.0178

48. Paschoud S, Yu D, Pulimeno P, Jond L, Turner JR,
Citi S. Cingulin and paracingulin show similar dynamic
behaviour, but are recruited independently to junctions.
Mol Membr Biol. 2011;28(2):123-35.

doi: 10.3109/09687688.2010.538937

49. Belardi B, Hamkins-Indik T, Harris AR, Kim J,
Xu K, Fletcher DA. A Weak Link with Actin Organizes
Tight Junctions to Control Epithelial Permeability. *Dev
Cell.* 2020;54(6):792-804.e7.

doi: 10.1016/j.devcel.2020.07.022

50. Liévin-Le Moal V, Servin AL. The front line of en-
teric host defense against unwelcome intrusion of harm-
ful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides,
and microbiota. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(2):315-37.

doi: 10.1128/CMR.19.2.315-337.2006

51. Patra AK, Amasheh S, Aschenbach JR. Modula-
tion of gastrointestinal barrier and nutrient transport
function in farm animals by natural plant bioactive
compounds – A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci
Nutr.* 2019;59(20):3237-3266.

doi: 10.1080/10408398.2018.1486284

52. Abe-Yutori M, Chikazawa T, Shibasaki K, Muraka-
mi S. Decreased expression of E-cadherin by Porphy-
romonas gingivalis-lipopolysaccharide attenuates epi-
thelial barrier function. *J Periodont Res.* 2017;52:42-50.

doi: 10.1111/jre.12367

53. Yamada M, Takahashi N, Matsuda Y, Sato K, Yo-
koji M, Sulijaya B, et al. A bacterial metabolite ameliorates
periodontal pathogen-induced gingival epithelial barrier
disruption via GPR40 signaling. *Sci Rep.* 2018;8(1):9008.

doi: 10.1038/s41598-018-27408-y

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Кейцлер Мария Игоревна, аспирант кафедры
терапевтической стоматологии и пародонтологии
Российского университета медицины, Москва, Рос-
сийская Федерация

Для переписки: mari.keytsler@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6619-8328>

Слажнева Екатерина Сергеевна, кандидат
медицинских наук, доцент кафедры терапевтиче-
ской стоматологии и пародонтологии Российско-
го университета медицины, Москва, Российская
Федерация

Для переписки: katushkor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Островская Ирина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии Российского университета медицины, Москва, Российская Федерация

Для переписки: ostvavir@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6788-4945>

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пародонтологии Российского университета медицины, Москва, Российская Федерация

Для переписки: atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Maria I. Keitsler, DDS, PhD student, Department of the Restorative Dentistry and Periodontology, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

For correspondence: mari.keitsler@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6619-8328>

Ekaterina S. Slazhneva, DMD, PhD, Associate Professor, Department of the Restorative Dentistry and Periodontology, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

For correspondence: katushkor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Irina G. Ostrovskaya, DMD, PhD, DSc, Professor, Department of the Biochemistry, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

For correspondence: ostvavir@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6788-4945>

Victoria G. Atrushkevich, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Russian University of Medicine, Russian Federation

For correspondence: atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

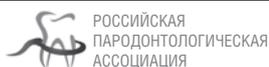
Поступила / Article received 28.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 02.12.2024

Принята к публикации / Accepted 14.12.2024

Вклад авторов в работу. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, а также согласны принять на себя ответственность за все аспекты работы. Разработка концепции: Кейцлер М.И., Атрушкевич В.Г. Курирование данных: Кейцлер М.И., Слажнева Е.С., Островская И.Г. Формальный анализ: Атрушкевич В.Г., Островская И.Г. Методология: Кейцлер М.И., Атрушкевич В.Г. Проведения исследования: Кейцлер М.И., Слажнева Е.С. Валидация результатов: Атрушкевич В.Г., Островская И.Г. Написание черновика рукописи: Кейцлер М.И., Слажнева Е.С. Рецензирование и редактирование рукописи: Атрушкевич В.Г., Островская И.Г.

Authors' contribution. All authors confirm that their contributions comply with the international ICMJE criteria and agrees to take responsibility for all aspects of the work. Conceptualization: Maria I. Keitsler, Victoria G. Atrushkevich. Data curation: Maria I. Keitsler, Ekaterina S. Slazhneva, Irina G. Ostrovskaya. Formal analysis: Victoria G. Atrushkevich, Irina G. Ostrovskaya. Methodology: Maria I. Keitsler, Victoria G. Atrushkevich. Investigation: Maria I. Keitsler, Ekaterina S. Slazhneva. Validation: Victoria G. Atrushkevich, Irina G. Ostrovskaya. Writing—Original draft: Maria I. Keitsler, Ekaterina S. Slazhneva. Writing—Review and editing: Victoria G. Atrushkevich, Irina G. Ostrovskaya.



ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ РПА

Журнал «Стоматология детского возраста и профилактика»

Стоимость годовой подписки в печатном виде на 2024 год по России – 5000 рублей

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» – ВН002232

Электронная версия в открытом доступе

www.detstom.ru

PubMed NLM ID:101516363

Импакт-фактор: 1.3