

Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита

Царев В.Н., Ягодина Е.А., Царева Т.В., Николаева Е.Н.
Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова
Москва, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Существующая теория специфической бактериальной биопленки не может объяснить, почему у части пациентов при отсутствии обнаружения специфических видов бактерий «красного комплекса» все же развиваются воспалительные заболевания пародонта.

Цель. Уточнение микробиологических и иммунологических механизмов функционирования вирусно-бактериального консорциума в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта.

Материалы и методы. Обзорная статья с элементами метаанализа. Обзор включает обсуждение результатов исследования по теме из 48 источников, из них 15 отечественных, 33 зарубежных.

Результаты. В обзоре приводятся факты, свидетельствующие о возможном участии вирусов семейства Herpesviridae в развитии хронического генерализованного пародонтита. Анализируются доказательства роли вирусов простого герпеса 1,2 типа, вируса Эпштейна – Барр и цитомегаловируса в развитии пародонтального воспаления. Доказано, что все герпесвирусы индуцируют выделение провоспалительных цитокинов, которые активируют остеокласты и матричные металлопротеиназы, а также нарушают антибактериальные иммунные механизмы, что ведет к прогрессирующему увеличению пародонтопатогенных бактерий как в биопленке, так и в тканях пародонта.

Заключение. Активная герпетическая инфекция может инициировать повреждение тканей пародонта непосредственно или опосредованно через иммунные механизмы и участвовать в развитии рецидивов заболевания, образуя устойчивые ассоциации с пародонтопатогенными бактериями и грибами рода *Candida*.

Ключевые слова: вирусно-бактериальный консорциум, пародонтит, вирусы простого герпеса 1,2 типа, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, цитокины.

Для цитирования: Царев В. Н., Ягодина Е. А., Царева Т. В., Николаева Е. Н. Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита. *Пародонтология*.2020;25(2):84-88. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-2-84-88>.

The impact of the viral-bacterial consortium on occurrence and development of chronic periodontitis

V.N. Tsarev, E.A. Yagodina, T.V. Tsareva, E.N. Nikolaeva
A.I. Yevdokimow Moscow State University of Medicine and Dentistry
Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The current theory of specific bacterial biofilm fails explain why a part of patients experiences inflammatory periodontal diseases while the absence of detected specific types of “red complex” bacteria.

Purpose. To clarify the microbiological and immunological mechanisms of the influence of the viral and bacterial consortium in the etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases.

Materials and methods. Articles survey with elements of metanalysis. Literature review based on discussion of research results on the topic of 48 sources including 33 foreign ones.

Results. The review provides evidences of the possible participation of viruses of the Herpesviridae family in the development of chronic generalized periodontitis. Evidences for the role of herpes simplex viruses of type 1.2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus in the development of periodontal inflammation are analyzed. It is proven that all herpesviruses induce the release of proinflammatory cytokines that activate osteoclasts and matrix metalloproteinases, as well as violate antibacterial immune mechanisms. In turn that leads to a progressive increase of periodontal pathogenic bacteria in both the biofilm and periodontal tissues.

Conclusion. It is made a conclusion that an active herpetic infection can initiate damage to periodontal tissue and participate in the development of relapses of the disease.

Key words: viral-bacterial consortium, periodontitis, herpes simplex viruses of type 1.2, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, cytokines.

For citation: V. N. Tsarev, E. A. Yagodina, T. V. Tsareva, E. N. Nikolaeva. The impact of the viral-bacterial consortium on occurrence and development of chronic periodontitis. *Parodontologiya*.2020;25(2):84-88. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-2-84-88>.

Пародонтит – воспалительное заболевание тканей пародонта, характеризующееся прогрессирующей деструкцией связочного аппарата периодонта и резорбцией альвеолярной кости, кровоточивостью с разрушением зубодесневого соединения и последующей потерей зубов [1-4]. Предполагается, что патогенез пародонтита связан с комплексными взаимодействиями между бактериальным консорциумом (ассоциацией) микробной биопленки с одной стороны и факторами организма хозяина с другой [3-5]. Доказано, что для инициации заболевания необходимо формирование зрелой поддесневой биопленки, преимущественно бактериального характера с обязательным участием пародонтопатогенных видов «красного и оранжевого комплекса» (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*) [6-8].

В отечественной литературе принято выделять пародонтопатогены I порядка – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, основными признаками которых являются: способность к вертикальной и горизонтальной передаче от человека к человеку (контагиозность), внутриклеточный паразитизм и наличие обширного комплекса генетически детерминированных факторов патогенности, включая токсины, ферменты и токсические продукты метаболизма [9-11].

Тем не менее, существующая теория специфической бактериальной биопленки не может объяснить, почему у части пациентов при отсутствии обнаружения специфических видов бактерий «красного комплекса» все же развиваются воспалительные заболевания пародонта [12, 13]. Так, некоторые авторы вообще не находят существенной разницы в распространенности бактерий в участках со здоровыми и поврежденными тканями пародонта.

Однако взаимодействия микробная биопленка – хозяин недостаточно для объяснения локального распределения пародонтопатогенных бактерий при повреждении тканей пародонта и смены периодов обострений и ремиссии в течение заболевания. Поэтому рядом авторов было выдвинуто предположение, что активная герпетическая инфекция (ГИ), учитывая локализацию ее проявлений на слизистой оболочке рта и на губах, может инициировать повреждение тканей пародонта. Сформировалась гипотеза, что герпес-вирусы (ГВ), в частности, могут вызывать выделение провоспалительных цитокинов, которые активируют остеокласты и матричные металлопротеиназы и нарушают антибактериальные иммунные механизмы, что в свою очередь ведет к прогрессирующему росту доли пародонтопатогенных бактерий как в биопленке, так и в тканях пародонта [11, 14-18, 33].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уточнение микробиологических и иммунологических механизмов функционирования вирусно-бактериального консорциума пародонта в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта.

Вероятная роль вирусов семейства *Herpesviridae* в развитии воспалительных заболеваний пародонта

Первые сообщения о связи вируса Эпштейна – Барр (EBV) с ХП появились в 1996 году [14]. В этом и последующих исследованиях авторов было установлено, что EBV и цитомегаловирус (CMV) могут оказывать прямое цитопатическое воздействие на фибробласты, кератиноциты и эндотелиальные клетки [15].

Исследования, проведенные в начале нового тысячелетия, основаны на предположении, что и другие представители семейства герпесвирусов (ГВ) вовлечены в

этиопатогенез деструктивных заболеваний пародонта [19-22]. В ряде статей исследовались ассоциации между EBV и заболеваниями тканей пародонта, включая хронический и агрессивный пародонтит. Однако они были полны противоречий относительно обнаружения EBV в этой среде. В некоторых исследованиях сообщалось, что при высокой распространенности обнаружения ДНК EBV риск заболеваний пародонта значительно увеличивается; в то время как другие авторы отмечали слабые или даже отсутствие ассоциаций между ними. Далее было установлено, что ГВ человека связаны с этиологией пародонтита, так как только активность бактерий нельзя объяснить все клинические проявления заболеваний тканей пародонта [17, 23, 24].

Показано, что эти вирусы могут инфицировать и изменять функции полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов и снижать защитную способность от бактериального заражения. Это может усилить вирулентность пародонтопатогенной микробиоты и дисфункцию полиморфноядерных лейкоцитов в участках пародонта и стать причиной увеличенного роста пародонтопатогенных бактерий и последующего прогрессирования деструктивных заболеваний пародонта [25, 26].

Результаты проведенного нами метаанализа ранних и последующих, в том числе отечественных исследований, по оценке частоты выделения герпес-вирусов при хроническом пародонтите с помощью ПЦР, свидетельствуют о том, что суммарно у 40-50% пациентов эти вирусы играют ключевую роль в развитии патологии пародонта (табл. 1).

Результаты, полученные в дальнейшем разными исследователями с использованием современных методов определения антител разных классов, подтвердили информацию о более высокой частоте выявления некоторых представителей семейства *Herpesviridae*, таких как EBV-1, цитомегаловирус (CMV) и вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (HSV 1,2) при различных формах воспалительных заболеваний пародонта.

Взаимосвязи между пародонтопатогенными бактериями и герпесвирусами

Предполагается, что антигены как пародонтопатогенных бактерий, так и герпесвирусов могут играть причинную или, по крайней мере, важную роль в развитии деструктивных заболеваний тканей пародонта. В участках пародонта, где выявляли ГВ, отмечена повышенная частота выявления пародонтопатогенных бактерий, включая *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *Dialister pneumosintes/Dialister invisus*, *Campylobacter rectus* и *A. actinomycetemcomitans* [18, 21, 22].

Известно, что баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, контролируемых различными субпопуляциями лимфоцитов, имеет решающее значение в патогенезе пародонтита и связан в свою очередь с постоянным поступлением в циркуляцию микробных антигенов биопленки. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов в десне являются определяющими в значительном риске разрушения тканей пародонта. Показано, что ассоциированные с ГВ провоспалительные цитокины и хемокины могут препятствовать антибактериальной защите хозяина, стимулировать костно-резорбирующие остеокласты, увеличивать активность матриксных металлопротеиназ и подавлять тканевые ингибиторы металлопротеиназ, тем самым препятствуя разрушению и восстановлению тканей и, соответственно, увеличивая риск разрушения тканей пародонта [6, 27, 28].

Таблица 1. Результаты метаанализа частоты выявления ДНК представителей семейства Herpesviridae в материале пародонтальных карманов с помощью ПЦР при хроническом пародонтите (%)
 Table 1. The results of a meta-analysis of the frequency of DNA detection of representatives of the family Herpesviridae in the material of periodontal pockets using PCR for chronic periodontitis (%)

Вид вируса Type of virus	Hanookai D. et al., 2000 [44]	Saygun I. et al., 2002 [25]	Novikova A.S. (Новикова А.С.), 2006 [20]	Tsareva T.V. (Царёва Т.В.), 2012 [46]	Tsarev V.N. (Царёв В.Н.), Makeeva I.M. (Макеева И.М.) et al. (с соавт.), 2017 [47]	Yagodina E.A. (Ягодина Е.А.), 2017 [48]
Простого герпеса / HSV 1,2	16	6,7	16	20	16,9	21
Цитомегаловирус / CMV	26	44,3	7	10	7,8	10
Эпштейна – Барр / EBV	32	16,7	-	25	17,9	23,3

Взаимодействие между ГВ и бактериями, вероятно, двупаправлено при участии бактериальных ферментов или других индуцирующих воспаление факторов, имеющих потенциал для активации ГВ в пародонте [16]. При инфицировании мышинным CMV и *P. gingivalis* наблюдалась более высокая смертность экспериментальных мышей, чем животных, инфицированных мышинным CMV и *Escherichia coli*. Способность *P. gingivalis* подавлять реакции противовирусного интерферона-гамма хозяина может частично объяснить увеличение патогенности CMV [26].

В последние годы разрабатывается модель инфекционного процесса при развитии пародонтита, основанная на интерпретации интерактивных ответов бактерий и организма хозяина на ГВ. Инфицирование ГВ пародонтальных участков, по-видимому, играет важную роль в многоэтапном патогенезе в результате изменения локальных ответов организма хозяина. Первоначально бактериальная инфекция десны индуцирует проникновение воспалительных клеток в десневую ткань, при участии пародонтальных макрофагов и Т-лимфоцитов, содержащих латентные CMV и В-лимфоцитов, несущих латентные EBV [4, 5, 30].

IgA-антитела против CMV, EBV и HSV в десневой жидкости, по-видимому, образуются, главным образом, при локальном синтезе из плазматических клеток, а не в результате пассивной трансдукции из сыворотки, что является еще одним свидетельством в пользу наличия ГВ [12]. Реактивация ГВ из латентного состояния может происходить спонтанно или в периоды ослабленной защиты организма хозяина, в результате иммуносупрессии, инфекции, стресса, физической травмы, гормональных изменений и т. д.

Факторы активации ГВ также являются известными факторами / индикаторами риска пародонтита [8, 14, 17, 27]. Активация ГВ приводит к усилению реакций воспалительных медиаторов макрофагов и, вероятно, также в клетках соединительной ткани при повреждении пародонта, что не может не влиять на модуляцию иммунных процессов опосредованных макрофагами [27, 31, 32].

Некоторые из ассоциированных с герпесом цитокинов и хемокинов являются маркерами поврежденных участков пародонта [5, 33]. Иммунные нарушения, обусловленные ГВ, могут также вызвать рост резидентных грамотрицательных анаэробных бактерий [11], липополисахариды которых вместе с CMV индуцируют выделение цитокинов и хемокинов из различных клеток млекопитающих и синергетически стимулируют транскрипцию гена IL-1 β , что приводит к системным нарушениям в организме [34, 35]. В порочном круге инициирование ответов цитокинов может активировать латентные ГВ, при этом еще больше усугубляя заболевания пародонта. Можно предположить, что ГВ при коинфекции с пародонтопатогенными бактериями создают условия для развития пародонтита, и, наоборот, пародонтопатогенные бактерии могут зависеть от

наличия вируса для инициации и прогрессирования, как минимум, некоторых типов пародонтита [26].

Аллельный полиморфизм генов при пародонтите и иммунный ответ на герпесвирусы

Как известно, с тяжестью течения пародонтита ассоциирован специфический генотип кластера генов интерлейкина-1 (IL-1). Полиморфизм гена IL – 1A локализованный в позиции -899 и гена IL – 1B – в позиции +3953, содержащий вместо цитозина (С) тимин (Т) обуславливает изменение функций белков, которое проявляется в избыточной продукции IL – 1 β [2, 15, 36].

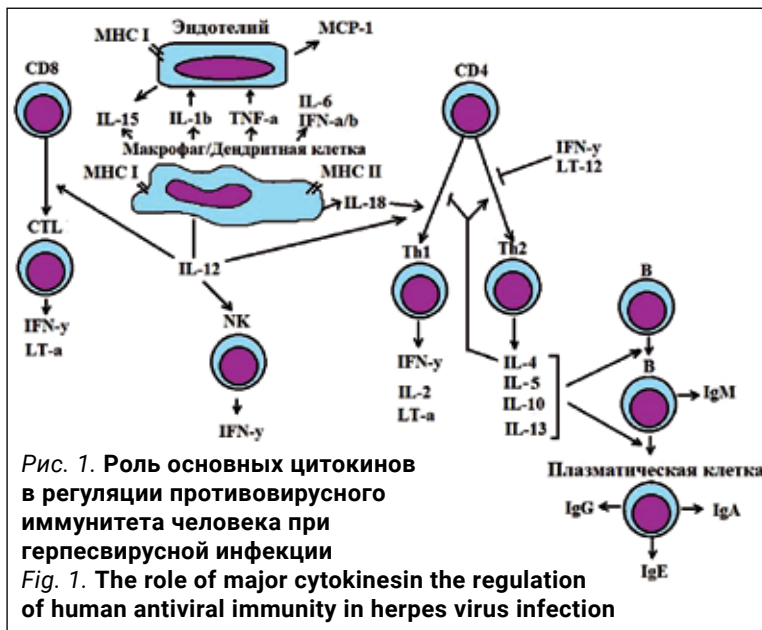
Известный и доказанный многочисленными исследованиями факт, что у людей с полиморфным генотипом IL – 1A (-899) С \rightarrow Т, IL – 1B (+3953) С \rightarrow Т, так называемым «положительным» генотипом IL-1, выявлено увеличение содержания вирусов семейства Herpesviridae (особенно HSV1 и EBV) в области зубодесневой борозды, причем как у здоровых людей, так и у больных хроническим генерализованным пародонтитом [37-40].

Ранее нами были также определены характеристики аллельного полиморфизма генов HLA II класса для представителей смешанной популяции г. Москвы, чувствительных и резистентных к пародонтиту. Выявлено 13 различных специфичностей гена DRB1, 8 аллелей гена DQA1 и 12 аллелей гена DQB1 [37, 38]. Показано, что «маркерами риска» хронического пародонтита, ассоциированного с вирусами семейства Herpesviridae, являются специфичность HLA-DRB1 *04 и аллель DQA1 *0301, а «протективными» свойствами, обладали специфичность HLA-DRB1 *01, аллель локуса DQA1 *0501 и DQB1 *0501. Мы считаем, что специфичности DRB1*04, скорее всего, связаны с доклиническими проявлениями аутоиммунных процессов, индуцированных вирусами при хроническом генерализованном пародонтите [39, 40].

В различных этнических группах людей эти данные позднее были подтверждены также и другими исследователями [36, 41-43].

Репродукция вирусов в соматических клетках приводит к усилению реакций воспалительных медиаторов макрофагов/дендритных клеток и, вероятно, также в клетках соединительной ткани, в том числе при повреждении пародонта. После достижения критической вирусной нагрузки активированные макрофаги/дендритные клетки и лимфоциты могут инициировать цитокиновый / хемокиновый «шторм» IL-1 β , TNF- α , IL-6, простагландинов, интерферонов и других многофункциональных медиаторов, способных в том числе индуцировать резорбцию костной [33].

На наш взгляд, реализация патогенного действия вирусов на ткани пародонта может происходить несколькими гипотетическими и частично доказанными путями – с участием Т-цитотоксических лимфоцитов или



же благодаря апоптотическим механизмам клеточной гибели. В первом случае макрофаг или дендритная клетка, презентующая вирусный антиген, через IL-12, IL-18 активируют все основные пути иммунного ответа: цитотоксические CD8-лимфоциты, CD4-хелперы и NK-клетки. Кроме того, через IL-1β, IL-15, TNF-α, IFNα/β реализуется сосудистая реакция, приводящая к развитию воспалительного очага в пародонте (рис. 1).

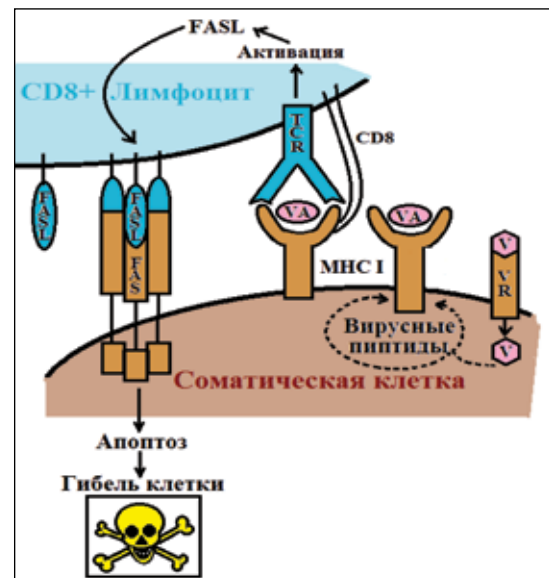
Второй вариант – апоптотический путь (апоптоз) реализуется в результате экспрессии вирусных антигенов на MHC-I соматических клеток, пораженных герпесвирусом, который распознается T-клеточным антиген-распознающим рецептором, что приводит к активации цитотоксического CD8 Т-лимфоцита и последующему взаимодействию образующегося FAS лиганда с FAS рецептором (син.: «белок смерти», APO-1, CD95) (рис. 2).

В этом процессе также принимают активное участие цитокины, прежде всего TNF. Взаимодействие TNF с любым из соответствующих ему рецепторов – TNFR1 или TNFR2 или лиганда FAS с рецептором FAS (APO-1, CD95) – запускает процесс гибели клеток и тем самым создает не только locus minoris resistentes, но и дополнительную питательную среду для развития пародонтопатогенной бактериальной микробиоты, то есть инициирует новый порочный круг воспалительного процесса в тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обнаружение герпесвирусов в пародонтальных карманах и биоптатах ткани десны различными исследованиями доказывает то, что эти вирусы действительно играют определенную роль при пародонтите. Однако «что было первым, курица или яйцо?» в ситуации, когда дело доходит до рассмотрения роли вирусов в развитии пародонтита. Вероятно, вирусная инфекция может быть первичной, обуславливая бактериальный пародонтит как суперинфекцию, или же пародонтит может быть ответом организма хозяина на бактерии и вторично приводит к реактивации латентных вирусов, влияющих на тяжесть и прогрессирование болезни пародонта [44].

Так или иначе, представленные данные литературы и проведенные нами ранее исследования [9, 10, 21, 37-40, 45-48] подтверждают мнение о том, что ГВ в составе вирусно-бактериального консорциума пародонта играют значительно большую роль в этиопатогенезе воспалительных заболеваний полости рта, включая гингивит и хронический пародонтит, чем это считалось ранее. Реализация патогенного действия вирусов на ткани пародонта, как уже отмечалось, может происходить несколькими гипотетическими и частично доказанными путями – с участием



Т-цитотоксических лимфоцитов или же благодаря апоптотическим механизмам клеточной гибели, что способствует прогрессирующему развитию пародонтопатогенной бактериальной, прежде всего анаэробной популяции.

Поэтому при проведении комплексного обследования больных с воспалительными заболеваниями тканей пародонта с применением молекулярно-генетических и серологических методов лабораторной диагностики (согласно существующему отечественному стандарту диагностики и лечения пародонтита) следует рекомендовать не только определение состава специфической микробиоты в биопленке зубодесневой борозды (пародонтопатогены I и II порядка), но также и определять наличие ДНК герпесвирусов и антител к их основным типам (CMV, EBV и HSV 1,2). В каждом конкретном случае необходимо получать полную персонифицированную картину состояния вирусно-бактериального консорциума и дифференцировать типы инфицирующих вирусов и форму герпесвирусной инфекции у пациента. Лечебные мероприятия, направленные на снижение нагрузки герпесвирусами в тканях пародонта, по-видимому, могут способствовать улучшению состояния пациентов и снижению частоты рецидивов при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта и пародонта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Грудянов А. И., Дмитриева, Л. А., Ревазова, З. Э. Классификация заболеваний пародонта. В кн.: Пародонтология: национальное руководство / под ред. О. О. Янушевича, Л. А. Дмитриевой. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2018:79-90. [A. I. Grudyanov, L. A. Dmitrieva, Z. E. Revazova. Classification of periodontal diseases. In: Periodontology: National Leadership. Eds. O. O. Yanushevich, L. A. Dmitrieva. Moscow: GEOTAR-Media. 2018:79-90. (In Russ.).]
2. K. S. Kornman, W.V. Giannobile, G. W. Duff. Quo vadis: what is the future of periodontics? How will we get there? *Periodontology* 2000. 2017;75(1):353-371. <https://doi.org/10.1111/prd.12217>.
3. Орехова Л. Ю., Кудрявцева Т. В., Лобода Е. С., Нейзберг Д. М. Причинно-следственная связь возникновения рецессии десны. Антибактериальный и противовоспалительный компоненты в ее комплексном лечении и профилактике. *Пародонтология*. 2017;22(4):20-23. ISSN: 1683-3759. [Causation of gingival recession. Antibacterial and anti-inflammatory parts of complex treatment. L. Yu. Orekhova, T. V. Kudryavtseva, E. S. Loboda, D. M. Neyzberg. *Parodontologiya*. 2017;22(4):20-23. ISSN: 1683-3759 (In Russ.).]
4. P. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli, T. Dietrich. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J of Clinical Periodontology*. 2018;45:162-170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>.
5. D. F. Kinane, P. G. Stathopoulou, P. N. Papapanou Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:14. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>.
6. Атрушкевич В. Г., Орехова Л. Ю., Янушевич О. О., Соколова Е. Ю., Лобода Е. С. Оптимизация сроков поддерживающей пародонтальной терапии при использовании фотоактивной дезинфекции. *Пародонтология*. 2019;24(2):121-126. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-121-126>. [V. G. Atrushkevich, L. Yu. Orekhova, O. O. Yanushevich, E. Yu. Sokolova, E. S. Loboda. Optimization of terms of supportive periodontal therapy when using photoactivated disinfection. *Parodontologiya*. 2019;24(2):121-126. (In Russ.).] <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-121-126>.
7. S. S. Socransky, J. Haffajee, M. A. Cugini, C. Smith, R. L. Kent. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin. Periodontology*. 1998;25:134-144.
8. A. Mombelli Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontology* 2000. 2018;76(1):85-96. <https://doi.org/10.1111/prd.12147>.
9. Николаева Е. Н., Царев В. Н., Ипполитов Е. В. Пародонтопатогенные бактерии – индикаторы риска возникновения и развития пародонтита (часть I). *Стоматология для всех*. 2011;3:4-9. [E. N. Nikolaeva, V. N. Tsarev, E. V. Ippolitov. Periodontopathogenic bacteria-risk indicators of periodontitis emergence and development (Part I). *Intern Dent Review*. 2011;3:4-9. (In Russ.).] <https://elibrary.ru/item.asp?id=16985860>.
10. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита. *Журнал микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2017;(5):101-112. [V. N. Tsarev, E. N. Nikolaeva, E. V. Ippolitov. Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis. *J microbiology epidemiology, immunobiology*. 2017;(5):101-112. (In Russ.).] <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-101-112>.
11. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В. Микробиота и иммунные процессы при заболеваниях пародонта. В кн.: *Микробиология, вирусология и иммунология полости рта* / под ред. В. Н. Царева. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019:489-563. [V. N. Tsarev, E. N. Nikolaeva, E. V. Ippolitov. Microbiota and immune processes in periodontal diseases. *Microbiology, Virology, and Oral Immunology* / Ed. V. N. Tsarev. Moscow: GEOTAR-Media, 2019:489-563. (In Russ.).] <https://doi.org/10.33029/9704-5055-0-MVI-2019-1-720>.
12. N. Hochman, E. Mizrahi, J. Ehrlich et al. Prevalence of viral antibodies in gingival crevicular fluid. *New Microbiologica Journal*. 1994;17(2):75-84 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8065277>.
13. M. Sabeti, S. Vahdati. Endodontic herpesviruses: prevalence, pathogenicity and systemic risk. *J of Dentistry Forecast*. 2018;1(1):9 <https://scienceforecastoa.com/Articles/JD-V1-E1-1005.pdf>.
14. A. Contreras, J. Slots. Mammalian viruses in human periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*. 1996;11(6):381-386 https://www.academia.edu/7061760/Mammalian_viruses_in_human_periodontitis.
15. A. Contreras, J. Botero, J. Slots. Biology and pathogenesis of cytomegalovirus in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2014;64(1):40-56. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00448.x>.
16. J. Slots. Human viruses in periodontitis. *Periodontology* 2000. 2010;53:89-110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00325.x>.
17. J. Slots. Periodontal herpesviruses: prevalence, pathogenicity, systemic risk. *Periodontology* 2000. 2015;69(1):28-45. <https://doi.org/10.1111/prd.12085>.
18. J. Slots. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology* 2000. 2017;75(1):7-23. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>.
19. Максимовская Л. Н., Новикова, А. С., Логунов Н. А., Митронин, А. В., Николаева, Е. Н. Особенности консервативного лечения пародонтита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией. *Стоматолог*. 2008;11:27-35. [L. N. Maksimovskaya, A. S. Novikova, N. A. Logunov, A. V. Mitronin, E. N. Nikolaeva. Features of the conservative treatment of periodontitis associated with herpes virus infection. *Dentist*. 2008;11:27-35 (In Russ.).] <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=192330>.
20. Новикова А. С. Диагностика и лечение хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с цитомегало- и герпес-вирусной инфекцией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва: МГМСУ. 2006:24. [A. S. Novikova. Diagnosis and treatment of chronic generalized periodontitis associated with cytomegalo and herpes virus infections. Abstract. diss. ... Ph.D. Moscow: MGMSU. 2006:24. (In Russ.).]
21. Царев В. Н., Николаева, Е. Н., Ягодина, Е. А., Трефилова, Ю. А., Ипполитов, Е. В. Молекулярные методы диагностики гингивита и пародонтита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(1):54-59. [V. N. Tsarev, E. N. Nikolaeva, E. A. Yagodina, Yu. A. Trefilova, E. V. Ippolitov. The molecular techniques of diagnostic of gingivitis and periodontitis in HIV-infected patients Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2016;61(1):54-59. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25624726>.
22. S. Sharma, R. P. Tapashetti, S.R. Patil. Revelation of Viral – Bacterial Interrelationship in Aggressive Periodontitis via Polymerase Chain Reaction: A Microbiological Study. *Journal of International Oral Health*. 2015;7(9):101-107 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435627>.
23. R. Teles, F. Teles, J. Frias-Lopez Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontology* 2000. 2013;62(1):95-162. <https://doi.org/10.1111/prd.12010>.
24. A. Kato, K. Imai, H. Sato, Y. Ogata Prevalence of Epstein-Barr virus DNA and Porphyromonas gingivalis in Japanese peri-implantitis patients. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):148. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0438-6>.
25. I. Saygun, S. Sahin, A. Ozdemir. Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters. *Journal of Periodontology*. 2002;73(12):1437-1443. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.12.1437>.
26. R. Ambili, C. Preeja, V. Archana et al. Viruses: are they really culprits for periodontal disease? A critical review. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2014;5(3):179-187. <https://doi.org/10.1111/jicd.12029>.
27. Румянцев В. А., Авакова Д. Р., Блинова А. В. Модуляция иммунного ответа в пародонтологии и имплантологии: потенциал противовоспалительной, антибактериальной терапии и перспективные лекарственные формы. Обзор. *Пародонтология*. 2019;24(4):372-377. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-372-377>. [V. A. Romyantsev, D. R. Avakova, A. V. Blinova. Host response modulation in periodontology and implantology: potential of anti-inflammatory, antibacterial therapy and promising dosage forms. Review. *Parodontologiya*. 2019;24(4):372-377. (In Russ.).] <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-372-377>.
28. N. P. Lang, P. M. Bartold. Periodontal health. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;89:9-16. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>.
29. J. Stern, J. Shai, B. Zaks et al. Reduced expression of gamma interferon in serum and marked lymphoid depletion induced by Porphyromonas gingivalis increase murine morbidity and mortality due to cytomegalovirus infection. *Infection And Immunity*. 2004;72(10):5791-5798.
30. N. Silva, L. Abusleme, D. Bravo et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*. 2015;23(3):329-355. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140259>.
31. J. L. Ebersole, D. Dawson, P. Emecen-Huja. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology* 2000. 2017;75(1):52-115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>.
32. E. Forte, S. Swaminathan, M. W. Schroeder, J. Y. Kim. Tumor necrosis factor alpha induces reactivation of human cytomegalovirus independently of myeloid cell differentiation following posttranscriptional establishment of latency. *MBio*. 2018;9(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.01560-18>.
33. I. P. Balmasova, Y. A. Lomakin, E. A. Babaev, V. N. Tsarev, A. G. Gabibov. Shielding of Cytokine Induction by the Periodontal Microbiome in Patients with Periodontitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Naturae*. 2019;11;4(43):79-87. <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-79-87>.
34. Успенская О. А., Спиридонова С. А. Герпес-вирусная инфекция как одна из причин возникновения анемии. *Пародонтология*. 2019;24(2):161-166. [O. A. Uspenskaya, S. A. Spiridonova. Herpesvirus infection as one of the causes of anemia. *Parodontologiya*. 2019;24(2):161-166. (In Russ.).] <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-161-166>.
35. P. M. Bartold, T. E. Van Dyke. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontology* 2000. 2017;75(1):317-329. <https://doi.org/10.1111/prd.12169>.
36. M. Mauramo, A. M. Ramseier, A. Buser et al. Associations of HLA-A, -B and -DRB1 types with oral diseases in Swiss adults. *PLoS One*. 2014;9(7). e103527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103527>.
37. Николаева Е. Н., Царев В. Н., Ипполитов Е. В., Логунов Н. А. Полиморфизм генов HLA II класса в норме и у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Институт стоматологии*. 2006;6:61-62. [E. N. Nikolaeva, V. N. Tsarev, E. V. Ippolitov, N. A. Logunov. Class II HLA gene polymorphism is normal in patients with inflammatory periodontal diseases. *Institute of Dentistry*. 2006;6:61-62. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15267568>.

38. Николаева Е. Н., Царев В. Н., Лагутин М. Б. Разработка алгоритма диагностики хронического генерализованного пародонтита на основе микробиологических и иммуногенетических показателей. Кафедра. Стоматологическое образование. 2007;6(3):34-40. [E. N. Nikolaeva, V. N. Tsarev, M. B. Lagutin. Development of an algorithm for diagnosing chronic generalized periodontitis based on microbiological and immunogenetic parameters. Cathedra. Dental education. 2007;6(3):34-40. (In Russ.)]. <http://www.e-stomatology.ru/prensa/periodika/cathedra/n23/>.
39. Царев В. Н., Николаева Е. Н. Технологии генодиагностики в отечественной стоматологии. Стоматология. 2007;5:82-87. [V. N. Tsarev, E. N. Nikolaeva. Genodiagnosics technologies in Russian dentistry. Stomatologia, 2007;5:82-87. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9916206>.
40. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В., Грецов Е. В. Экспрессия рецепторов TLR-2 и TLR-4 на лимфоидных клетках как маркер инфекционных поражений пародонта. Инфекционные болезни. Новости, мнения, обучение. 2015;11(2):71-76. [V. N. Tsarev, E. N. Nikolaeva, E. V. Ippolitov, E. V. Gretsov. Expression of TLR-2 and TLR-4 receptors on lymphoid cells as a marker of periodontal infectious lesions. Infectious diseases. News, opinions, training. 2015;11(2):71-76. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24041655>.
41. N. Agrawal, K. Agarwal, A. Varshney, A. Dubey Is there a common pathogenesis in aggressive periodontitis & ankylosing spondylitis in HLA-B27 patient? Medical Hypotheses. 2016;90:63-65. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.03.005>.
42. P. Gehlot, S. L. Volk, H. F. Rios, K. J. Jepsen, J. Holoshitz. Spontaneous destructive periodontitis and skeletal bone damage in transgenic mice carrying a human shared epitope-coding HLA-DRB1 allele. RMD Open. 2016;2(2):e000349. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000349>.
43. E. A. Sippert, C. de Oliveira, N. Silva, C. M. Ayo. HLA haplotypes and genotypes frequencies in Brazilian chronic periodontitis patients. Mediators of Inflammation. 2015;8. Article ID 481656. Epub 2015 Aug 3. <https://doi.org/10.1155/2015/481656>.
44. H. Zaveri, V. Rathva, A. Sant, D. Dave. An Alternative Therapy in Periodontics – A Critical Review. Journal of Clin Periodontol and Implant Dentistry. 2016;1(1):11. doi: <http://dx.doi.org/10.20936/jcpid/160102>.
45. D. Hanookai, H. Nowzari, A. Contreras, J. L. Morrison, J. Slots. Herpesviruses and periodontopathic bacteria in Trisomy 21 periodontitis. J. Periodontol. 2000;71(3):376-384.
46. Царева Т. В. Лечебно-диагностическая тактика при дентальной имплантации у пациентов-носителей вирусов семейства Herpesviridae. Москва: МГМСУ. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2012:24. [T. V. Tsareva. Diagnostic and treatment tactics for dental implantation in patients carriers of the viruses of the Herpesviridae family. Moscow: MGMSU. Abstract. dis. ... Ph.D., 2012:24. (In Russ.)].
47. Царев В. Н., Макеева И. М., Ягодина Е. А., Сударикова Н. В., Николаева Е. Н., Фомичева Е. М. Герпес- и папиллома-вирусы как компоненты микробиома при патологии слизистой оболочки полости рта и пародонта. Дентал Форум. 2017;3(66):46-49. [V. N. Tsarev, I. M. Makeeva, E. A. Yagodina, N. V. Sudarikova, E. N. Nikolaeva, E. M. Fomicheva. Herpes and papilloma viruses as components of a microbiome in the pathology of the oral mucosa and periodontium. Dental Forum. 2017;3(66):46-49. (In Russ.)]. <https://elib.pstu.ru/vufind/EdsRecord/edselr,edselr.30059961>.
48. Ягодина Е. А. Молекулярные маркеры этиологических агентов герпес-вирусной инфекции и обоснование противовирусной терапии при обострении хронического пародонтита. Российская стоматология. 2017;1(10):64-65. [E. A. Yagodina. Molecular markers of etiological agents of herpes virus infection and the rationale for antiviral therapy in exacerbation of chronic periodontitis. Russian dentistry. 2017;1(10):64-65. (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2017/1/1207264062017011037>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила/Article received 09.01.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Царев Виктор Николаевич, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского медико-стоматологического института (НИМСИ), заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

nikola777@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

Tsarev Viktor N., DSc, Professor, Chief of Research Institute of Medicine and Dentistry, Head of Department by microbiology, virology, immunology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimow Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Ягодина Елена Александровна, старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

gell2000@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1619-9088>

Yagodina Elena A., associate professor, Department of microbiology, virology, immunology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimow Moscow State University of Medicine and

Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Царева Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

tancha-leo84@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9571-0520>

Tsareva Tatyana V., PhD, Associate Professor, Department of microbiology, virology, immunology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimow Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Николаева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

elnikolaeva@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7854-3262>

Nikolaeva Elena N., DSc, Professor, of Department by microbiology, virology, immunology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimow Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation