

Порочные круги в патогенезе хронического генерализованного пародонтита

А.Н. Иванов, А.А. Савкина, Е.В. Ленгерт, А.В. Ермаков, Т.В. Степанова, Д.Д. Лойко

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Высокая распространенность пародонтопатий, поздняя обращаемость пациентов, особенно на ранних стадиях, неэффективность проводимой терапии, а также не до конца изученные сложные механизмы патогенеза заболеваний пародонта делают хронический генерализованный пародонтит (ХГП) проблемой социально-медицинского характера.

Цель – рассмотрение патогенетических механизмов, характеризующих развитие ХГП.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск литературы, в который были включены исследования, датированные с 2005 по 2022 годы. Исследования были найдены путем поиска в электронных базах PubMed, Google Search.

Результаты. Общепринятым этиологическим фактором, способствующим возникновению воспалительного процесса в тканях пародонтального комплекса, является микрофлора зубной бляшки, однако только ее присутствия недостаточно для полноценного проявления всех патологических реакций со стороны тканей пародонта. Ключевая роль в регулировании фаз воспалительного процесса принадлежит цитокинам и другим медиаторам, дисбаланс продукции которых обеспечивает хронизацию процесса. Важным звеном патогенеза, сопровождающим все стадии ХГП, являются нарушения микрососудистого русла, которые обуславливают клинические проявления данного заболевания. Клеточные реакции, возникающие при ХГП в ответ на воздействие пародонтопатогенной флоры, не только обеспечивают защиту тканей пародонта, но и одновременно индуцируют их разрушение, способствуя повышению уровня бактериальной обсемененности.

Заключение. Особенностью патогенеза ХГП является формирование нескольких ключевых порочных кругов, включая цитокиновый, сосудистый, лейкоцитарный и репаративный, которые имеют сложные взаимосвязи между собой.

Ключевые слова: пародонтит, цитокины, микроциркуляция.

Для цитирования: Иванов АН, Савкина АА, Ленгерт ЕВ, Ермаков АВ, Степанова ТВ, Лойко ДД. Порочные круги в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. *Пародонтология*. 2022;27(4):309-317. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317>.

Vicious circles in chronic generalized periodontitis pathogenesis

A.N. Ivanov, A.A. Savkina, E.V. Lengert, A.V. Ermakov, T.V. Stepanova, D.D. Loiko

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. The high prevalence of periodontal diseases, late presentation of patients, especially at the early stages, the ineffectiveness of the provided treatment, and complex still-not-fully-understood mechanisms of the pathogenesis of periodontal diseases render chronic generalized periodontitis (CGP) a socio-medical problem.

The study aims to consider the pathogenic mechanisms which characterize the development of CGP.

Materials and methods. The study conducted a systematic literature search, which included publications from 2005 to 2022. The studies were found by searching electronic databases PubMed and Google Search.

Results. The dental plaque microbiota is a common cause contributing to the initiation of the inflammatory process in the periodontal tissues. But its presence alone is not enough for the manifestation of all periodontal pathological reactions. The principal role in regulating the phases of the inflammation belongs to cytokines and other mediators, the imbalance of which causes the chronification of the process. Microvascular blood flow disorders, which determine

the clinical manifestations, are an important part of the pathogenesis at all stages of CGP. Cellular reactions that occur during CGP as a response to the periodontal pathogen invasion protect periodontal tissues and simultaneously induce their destruction, thereby increasing bacterial contamination.

Conclusion. The formation of intricately related several key vicious circles, including cytokine, vascular, leukocyte and reparative, is one of the most important particularities of CGP pathogenesis.

Key words: periodontitis, cytokines, microcirculation

For citation: Ivanov AN, Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, Stepanova TV, Loiko DD. Vicious circles in chronic generalized periodontitis pathogenesis. *Parodontologiya*. 2022;27(4):309-317 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Воспалительные заболевания тканей пародонта в настоящее время занимают лидирующие позиции среди поражений зубочелюстной системы. Незаметное для пациента, но неуклонное прогрессирование процесса заканчивается полной или частичной утратой зубов, что в свою очередь снижает качество жизни человека с данным заболеванием [1]. ХГП является одной из наиболее распространенных форм пародонтопатий, по данным ВОЗ. Высокая распространенность в России, поздняя обращаемость пациентов, особенно на ранних стадиях заболевания, неэффективность проводимой терапии на поздних стадиях, а также нарушение эстетики и функции зубочелюстной системы делают ХГП проблемой социально-медицинского характера [1, 2]. Отсутствие существенных сдвигов в решении данной проблемы, несмотря на появление новых технологий лечения и диагностики поражений пародонтального комплекса, обуславливает необходимость детального изучения процессов, лежащих в основе развития воспалительных заболеваний пародонта, для разработки патогенетически обоснованных методов их коррекции. В связи с этим целью данного обзора является рассмотрение патогенетических механизмов, характеризующих развитие ХГП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен систематический поиск литературы, в который были включены исследования, датированные с 2005 по 2022 годы. Исследования были найдены путем поиска в электронных базах PubMed, Google Search.

1. Факторы, приводящие к развитию ХГП

Общепризнанным этиологическим фактором воспалительных заболеваний пародонта являются бактерии микробной «зубной бляшки» [3, 4]. Кроме того, для развития заболеваний пародонта необходимо наличие предрасполагающих факторов и факторов риска. К факторам, провоцирующим воспалительный процесс в тканях пародонта, способствующим проявлению свойств патогенной микрофлоры относят: травматическую окклюзию, наличие ортодонтических и ортопедических конструкций, аномальное положение зубов, прикрепление уздечек и тяжей

слизистой оболочки полости рта, мелкое преддверие и другие. Факторы риска, способствующие увеличению дисбаланса между бактериальной агрессией и защитным механизмами слизистой оболочки десны, делятся на общие, включая соматические заболевания и патологию обмена веществ, и местные, в том числе изменение качественного и количественного состава слюны, вредные привычки [5]. В последние годы значительное внимание исследователей уделяется генетически детерминированной предрасположенности к развитию ХГП [6].

Пародонтопатогенные микроорганизмы характеризуются различными факторами вирулентности, обуславливающими колонизацию и уклонение от защитных механизмов организма. Процесс колонизации осуществляется с помощью адгезии бактерий либо непосредственно к тканям пародонта, либо посредством взаимодействия с другими организмами путем коагрегации и коадгезии. Пародонтопатогенные бактерии используют различные механизмы, противодействующие защитным реакциям организма хозяина и направленные на персистенцию и диссеминацию. Конечные продукты обмена веществ микроорганизмов, такие как аммиак, сероводород, индол, также оказывают разрушающее воздействие на пародонт [7]. Микроорганизмы зубной бляшки способны оказывать прямое повреждающее воздействие на ткани пародонта за счет продукции ими ферментов. Коллагеназа разрушает коллагеновые волокна, входящие в состав тканей пародонта, гиалуронидаза способствует увеличению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла. Кроме того, *A. actinomycetemcomitans* выделяют лейкотоксин, стимулирующий распад полиморфноядерных лейкоцитов и протеиназы, подавляющие активность лейкоцитов. *A. actinomycetemcomitans* также продуцирует фактор, который ингибирует пролиферацию фибробластов в клеточных культурах и выработку ими веществ внеклеточного матрикса. Липополисахариды *P. gingivalis* снижающие экспрессию E-селектина в эндотелиальных клетках, а, следовательно, препятствуют экстравазации лейкоцитов, но одновременно провоцируют развитие воспалительной реакции посредством активации системы комплемента и иммунного ответа. Кроме того, *P. gingivalis* выделяют цистеиновые протеазы (гингипаины), которые участвуют в нескольких функциях, включая прикрепление к эпителиальным

клеткам, ингибирование защиты хозяина [8, 9]. Перечисленные факторы вирулентности пародонтопатогенной флоры, безусловно, обладают определенным деструктивным потенциалом, который, однако, не является достаточным для возникновения заболевания, что подчеркивает важность патогенетических реакций организма, возникающих при инвазии бактерий.

2. Цитокиновый дисбаланс в патогенезе ХГП

Метаболиты бактерий зубной бляшки стимулируют эпителий десны к выработке различных медиаторов воспалительной реакции. Ряд авторов рассматривает дисбаланс продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов как один из ключевых моментов, характеризующих хронизацию патологического процесса [10].

Некоторые авторы в соответствии с клинкоморфологическими особенностями модифицируют классическое представление о фазах воспалительного ответа, включающих альтерацию, экссудацию, пролиферацию при ХГП в четыре этапа: (1) начальная фаза, когда облигатные клетки тканей пародонта синтезируют и высвобождают первые провоспалительные медиаторы под влиянием токсинов бактерий; (2) сосудистая фаза, характеризующаяся вазодилатацией и увеличением проницаемости сосудистой стенки; (3) клеточная фаза, характеризующаяся инфильтрацией воспалительных клеток в месте повреждения и (4) разрешение воспалительного ответа, характеризующееся регенеративными и репаративными процессами [11]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов (ИЛ)-1 β , 6, 8, 17, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) сопровождает все стадии воспалительного ответа при ХГП. Перечисленные виды цитокинов на различных стадиях обладают различными эффектами.

На начальном этапе данные виды цитокинов в основном выполняют функцию хемоаттрактантов. В частности, высвобождение ИЛ-8 происходит из эндотелиальных клеток, фибробластов, нейтрофилов, моноцитов и гистиоцитов соединительной ткани десны [11]. Провоспалительные эффекты ИЛ-1 и ФНО- α схожи между собой и включают стимуляцию эндотелиальных клеток для экспрессии селектинов и других молекул адгезии, которые облегчают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [12], стимулируют синтез простагландина (ПГ) 2 макрофагами и фибробластами десны [13], а также секрецию ИЛ-6 макрофагами, секрецию хемокина ИЛ-8, тем самым облегчая инфильтрацию нейтрофилами пораженной ткани [14]. ИЛ-17 стимулирует эпителиальные, эндотелиальные и фибробластические клетки, индуцируя секрецию ими ИЛ-6, ИЛ-8 и ПГ2 [15].

В клеточную фазу выработка цитокинов только возрастает, так как они выполняют координацию межклеточного ответа. ФНО повышает активность

нейтрофилов, индуцируя секрецию ими матричных металлопротеиназ (ММП). ИЛ-1 β также усиливает экспрессию ММП, в частности ММП-9 в клетках, вовлеченных в воспаление пародонта, включая остеобласты, остеокласты, нейтрофилы [16]. MIF (Macrophage migration inhibitory factor) является провоспалительным цитокином, который стимулирует высвобождение других цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12 при воспалении, активирует функции макрофагов, такие как фагоцитоз, адгезия, подвижность и трансэндотелиальная миграция. MIF также участвуют в модуляции экспрессии других провоспалительных молекул, в том числе того же MIF, оксида азота и циклооксигеназы 2 и ПГ2 [17]. Цитокины обеспечивают кооперацию иммунокомпетентных клеток, в частности ИЛ-6 играет ключевую роль в регуляции пролиферации и дифференцировки В-клеток и Т-клеток [18].

Отдельную категорию функций цитокинов представляет регуляция активности клеток костной ткани, что определяет исходы воспалительного заболевания. Так, немаловажной функцией ИЛ-1 β является активация продукции рецептора-активатора ядерного фактора κ B-лиганда (RANKL) и, как следствие, стимуляция остеокластогенеза [19]. ИЛ-6 оказывает влияние на дифференцировку моноцитов в остеокласты, участвуя в регуляции резорбции кости у пациентов с заболеваниями пародонта [18]. ФНО- α индуцирует экспрессию RANK в предшественниках остеокластов и RANKL в остеобластах [10]. ИЛ-17 модулирует соотношение RANKL / остеопротегерин (OPG), увеличивая экспрессию RANKL и одновременно уменьшая экспрессию OPG остеобластами [20].

Производство противовоспалительных цитокинов имеет большое значение в кооперации клеток в процессе иммунного ответа, ограничении воспалительной реакции. Их роль возрастает в завершающей фазе за счет спектра прорегенеративных эффектов, способствующих восстановлению тканей пародонта. Так, ИЛ-4 обеспечивает рост и пролиферацию В-лимфоцитов, обладает противовоспалительным эффектом благодаря способности ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [21]. ИЛ-10 способен подавлять синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α . ИЛ-10 также ограничивает антигенпредставляющие реакции макрофагов, уменьшая экспрессию на клеточной поверхности основного комплекса гистосовместимости класса 2 и адгезивных молекул, при этом стимулируя выработку В-клетками иммуноглобулинов и образование цитотоксических Т-лимфоцитов [22].

Таким образом, цитокины при ХГП играют ключевую роль в регуляции воспалительного процесса, а дисбаланс их продукции обеспечивает неадекватную по силе и продолжительности воспалительную реакцию и является одним из ключевых моментов в хронизации процесса.

3. Сосудистые реакции и нарушения микроциркуляции в патогенезе ХГП

Сосудистые реакции сопровождают все фазы воспалительного процесса при ХГП. Расширение сосудов, замедление кровотока, повышение проницаемости сосудистой стенки у пациентов с ХГП клинически проявляется в виде гиперемии и отека десневого края. Провоспалительные цитокины, в частности, ИЛ-1,6 и ФНО оказывают дилатирующее воздействие на сосуды микроциркуляторного русла, что приводит к артериальной гиперемии. При дальнейшем прогрессировании процесса артериальную гиперемию сменяет венозная, способствующая снижению трофики тканей пародонта и их ишемии. Воспалительные медиаторы (ИЛ, ФНО- α , ММП), экспрессируемые клетками десны стимулируют эндотелиальные клетки к продуцированию других медиаторов: макрофагальный колониестимулирующий фактор (МКФ), межклеточных и сосудистых молекул адгезии (ICAM, VCAM), Р-селектин и Е-селектин. МКФ способствует превращению моноцитов в макрофаги, Р-селектин и Е-селектин способствуют задержке лейкоцитов, ICAM, VCAM обеспечивают непосредственно адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке. Связывание нейтрофилов с эндотелием посредством ICAM, VCAM, а также воздействие провоспалительных цитокинов в совокупности вызывают повышение проницаемости сосудистой стенки, которое клинически проявляется в виде отека [23].

Циркулирующие нейтрофилы способны к быстрой трансмиграции в очаги воспаления. Данный процесс начинается с активации эндотелиальных клеток сосудистого русла и экспрессии на них рецепторов адгезии (Е- и Р-селектины), а также молекул суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1, VCAM-1) и семейства интегринов. За счет взаимодействия гликопротеиновых лигандов, находящихся на поверхности нейтрофилов с селектинами происходит медленный роллинг (движение лейкоцитов по поверхности клеток эндотелия – «прокатка», «качение») последних по эндотелиальным клеткам. Взаимодействие рецепторов лейкоцитов с молекулами суперсемейства иммуноглобулинов и интегринов обеспечивают адгезию с полной остановкой нейтрофилов.

Таким образом, сосудистое русло пародонта вовлечено во все стадии развития ХГП за счет вазомоторных реакций, обеспечивающих развитие гиперемии, а также нарушения барьерной функции, которые обуславливают развитие отеков и экстравазацию лейкоцитов.

4. Специфические и неспецифические защитные реакции при ХГП

Клеточные реакции при ХГП могут быть разделены на специфические и неспецифические.

Одним из ключевых неспецифических клеточных механизмов защиты является фагоцитоз. При этом среди фагоцитирующих клеток первыми в очаг воспаления прибывают нейтрофилы. Нейтрофилы осна-

щены различными антимикробными механизмами: фагоцитоз, дегрануляция и внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET). Процесс фагоцитоза осуществляется за счет взаимодействия рецепторов нейтрофилов, в том числе рецепторов, распознающих PAMP (Pathogen-associated molecular pattern), опсонины, антитела. Одновременно идет производство активных форм кислорода (АФК), создающих среду, токсичную для патогена [24].

В последние годы описан новый тип защитных реакций нейтрофилов, называемый NETosis. Данный процесс приводит к выделению деконденсированного хроматина во внеклеточное пространство, который в свою очередь образует ловушку для патогенных микроорганизмов в виде сетки (нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET)). Для формирования NET требуется активация NADPH-оксидазы, АФК, миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы [25]. Перечисленные факторы индуцируют вторичную альтерацию пародонтального комплекса, в частности за счет деструкции мягких тканей, что обуславливает хронизацию воспалительного процесса. Протеолитические ферменты ММП и их эндогенные ингибиторы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, участвуют в гомеостазе внеклеточного матрикса в здоровой ткани, но они также являются ключевыми участниками процесса разрушения тканей при воспалительных заболеваниях [24]. Высвобождение протеолитических и коллагенолитических ферментов, а также АФК приводят к деградации внеклеточного матрикса и постоянному воспалению, являются основными причинами повреждения тканей. Распад соединительной ткани, с одной стороны, еще больше способствует привлечению лейкоцитов, а с другой, из-за перемещения эпителия области зубодесневого прикрепления в апикальном направлении происходит скопление бактериальной флоры в образовавшемся пародонтальном кармане.

В тканях, когда нейтрофилы завершают свою антимикробную функцию, они подвергаются апоптозу. Апоптоз и правильное удаление апоптотических клеток являются ключевыми аспектами разрешения воспаления. Фагоцитоз апоптотических нейтрофилов перепрограммирует макрофаги, чтобы инициировать противовоспалительный ответ. Этот процесс представляет собой контур управления, который был описан как «нейтростат» (нейтрофильный реостат) и поддерживает установившиеся уровни нейтрофилов. Неспособность к клиренсу нейтрофилов, подвергающихся апоптозу, приводит к вторичному некрозу и выделению продуктов, которые генерируют провоспалительные сигналы [26].

Количество нейтрофилов регулируется не только сопряжением с макрофагальной системой, но и с иммунокомпетентными клетками. В частности, нейтрофилы способствуют привлечению Th17-клеток, а они, в свою очередь, стимулируют миграцию нейтрофилов, что создаст порочный круг. Подтверждением этой точки зрения является тот факт, что, хотя в десневой щели

и пародонтальных карманах лейкоцитарный инфильтрат почти исключительно состоит из нейтрофилов, в соединительной ткани пародонта около 40% инфильтрирующих лейкоцитов составляют лимфоциты [27].

Важным аспектом сопряжения неспецифических и специфических защитных механизмов является активация иммунокомпетентными клетками моноцитарно-макрофагальной системы с образованием остеокластов, что индуцирует резорбцию костной ткани, способствуя углублению пародонтального кармана и усилению подвижности зубов. Активация как Т-клеток, так и впоследствии В-клеток вызывает гиперсекрецию RANKL [28]. Кроме того, выделен новый цитокин, называемый секретиремым остеокластогенным фактором активированных Т-клеток (SOFAT), который может индуцировать остеокластогенез независимым от RANKL способом [29].

Таким образом, сложные сопряжения неспецифических и специфических клеточных реакций, обеспечивающих при ХГП защиту от пародонтопатогенных бактерий, одновременно индуцируют разрушение тканей пародонтального комплекса, способствуя углублению пародонтальных карманов, что повышает уровень бактериальной обсемененности, то есть замыкает порочный круг, обуславливающий поддержание воспалительного процесса.

5. Репаративные процессы при ХГП

Пролиферация является заключительной фазой развития любой воспалительной реакции. При этом ключевую роль имеет трофическая поддержка, обеспечиваемая активацией ангиогенеза. Гипоксия выступает в роли регулятора ангиогенеза, индуцируя продукцию его основного стимулятора – фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). При ХГП гиперпродукция VEGF стимулирует образование грануляционной ткани в пародонтальных карманах, которая из-за повышенной проницаемости сосудов способствует экстравазации лейкоцитов и является дополнительным источником цитокинов, кроме того, препятствует восстановлению зубодесневого прикрепления, создавая депо пародонтопатогенных бактерий.

На более поздних стадиях индукция гипоксией пролиферации остеобластов в сочетании с процессами дезорганизации соединительной ткани приводят к редукции капиллярной сети десен, что способствует их рецессии и накоплению пародонтопатогенных микроорганизмов.

Ключевым аспектом регенерации тканей пародонта является ремоделирование костной ткани, в основе которого лежит поддержание баланса остеобласто- и остеокластогенеза, обеспечиваемое системой OPG – RANKL – RANK. Хроническое воспаление приводит к резкому смещению баланса указанной регуляторной системы за счет гиперпродукции RANKL, стимулирующего остеокластогенез, что обуславливает резорбцию костной ткани и углубление пародонтальных карманов [30].

Таким образом, репаративные процессы, в норме обеспечивающие восстановление тканей пародонтального комплекса, включая ангиогенные реакции, пролиферацию клеток соединительной ткани и ремоделирование костной ткани, при ХГП несостоятельны и вместо реституции тканей способствуют поддержанию воспалительного процесса, обеспечивая морфологический субстрат для депо бактериальной флоры.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общепринятым этиологическим фактором, способствующим возникновению воспалительного процесса в тканях пародонтального комплекса, является микрофлора зубной бляшки, однако только ее присутствия недостаточно для полноценного проявления всех патологических реакций со стороны тканей пародонта. Ключевая роль в регулировании фаз воспалительного процесса принадлежит цитокинам и другим медиаторам, дисбаланс продукции которых обеспечивает хронизацию процесса. Важным звеном патогенеза, сопровождающим все стадии ХГП, являются нарушения микрососудистого русла, которые обуславливают клинические проявления данного заболевания. Клеточные реакции, возникающие при ХГП в ответ на воздействие пародонтопатогенной флоры, не только обеспечивают защиту тканей пародонта, но и одновременно индуцируют их разрушение, способствуя повышению уровня бактериальной обсемененности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные литературы позволяют заключить, что особенностью патогенеза ХГП является формирование нескольких ключевых порочных кругов, включая цитокиновый, сосудистый, лейкоцитарный и репаративный, которые имеют сложные взаимосвязи между собой. Ключевой этиологический фактор – пародонтопатогенная флора – выступает в качестве замыкающего звена этих порочных кругов, поскольку каждый из них способствует деструкции тканей пародонтального комплекса с формированием карманов, обеспечивающих субстрат для размножения и персистенции бактерий. В этой связи очевидна обоснованность современной парадигмы лечения ХГП, суть которой заключается в подавлении пародонтопатогенной флоры. Однако следует учитывать, что каждый из порочных кругов имеет собственные механизмы ограничения, стимуляция которых открывает новые перспективы для модернизации терапевтических стратегий. Максимальный потенциал эффективности будут иметь технологии молекулярно-таргетного ограничения активности наибольшего количества порочных кругов патогенеза ХГП, что обуславливает практическую значимость детального изучения пато- и саногенетических механизмов, лежащих в основе их формирования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *The Scientific World Journal*. 2020;2020:1-8.
doi:10.1155/2020/2146160
2. Dumitrescu A. Editorial: Periodontal Disease – A Public Health Problem. *Frontiers in Public Health*. 2016;3:278.
doi:10.3389/fpubh.2015.00278
3. Alwaeli AZJ. Anaerobic Bacteria Associated with Periodontitis. B: Bhardwaj SB, редактор. *Oral Microbiology in Periodontitis*. London: IntechOpen; 2018 [cited 2022 Apr 07]. Режим доступа:
file:///C:/Users/irakn/Downloads/Anaerobic_Bacteria_Associated_with_Periodontitis.pdf
4. Popova C, Dosseva-Panova V, Panov V. Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013;27(3):3754-3759.
doi:10.5504/BBEQ.2013.0027
5. Wellapuli N, Ekanayake L. Risk factors for chronic periodontitis in Sri Lankan adults: a population based case-control study. *BMC research notes*. 2017;10(1):460.
doi: 10.1186/s13104-017-2778-3
6. Kaarthikeyan G, Meenakshi S. Genetic Biomarkers in Periodontal Disease Diagnosis. B: Yussif NMA, редактор. *Periodontal Disease – Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations*. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Apr 07]. Режим доступа:
file:///C:/Users/irakn/Downloads/Genetic_Biomarkers_in_Periodontal_Disease_Diagnosis.pdf
7. Dahlen G, Basic A, Bylund J. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(9):1339.
doi: 10.3390/jcm8091339
8. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of Porphyromonas gingivalis via Toll-Like Receptors. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2019;9:262.
doi:10.3389/fcimb.2019.00262
9. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. Porphyromonas gingivalis: major periodontopathogenic pathogen overview. *Journal of immunology research*. 2014;2014:1-8.
doi: 10.1155/2014/476068
10. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International journal of oral science*. 2019;11(3):30.
doi: 10.1038/s41368-019-0064-z
11. Muñoz-Carrillo JL, Hernández-Reyes VE, García-Huerta OE, Chávez-Ruvalcaba F, Chávez-Ruvalcaba MI, Chávez-Ruvalcaba KM, et al. Pathogenesis of Periodontal Disease. B: Yussif NMA, редактор. *Periodontal Disease – Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations*. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Apr 07]. Режим доступа:
file:///C:/Users/irakn/Downloads/67314.pdf
12. Heidari Z, Moudi B, Mahmoudzadeh-Sagheb H. Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: an overview. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):29.
doi:10.1186/s12903-019-0715-7
13. Murayama R, Kobayashi M, Takeshita A, Yasui T, Yamamoto M. MAPKs, activator protein-1 and nuclear factor- κ B mediate production of interleukin-1 β -stimulated cytokines, prostaglandin E₂ and MMP-1 in human periodontal ligament cells. *Journal of periodontal research*. 2011;46(5):568–575.
doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01374.x
14. Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *International journal of oral science*. 2020;12(1):2.
doi: 10.1038/s41368-019-0068-8
15. Wankhede A, Dhadse P. Role of Interleukin-17 in immunopathology of chronic and aggressive periodontitis. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*. 2019;11(1):3-8.
doi: 10.4103/jicdro.jicdro_4_19
16. Du M, Wang Y, Liu Z, Wang L, Cao Z, Zhang C, и др. Effects of IL-1 β on MMP-9 Expression in Cementoblast-Derived Cell Line and MMP-Mediated Degradation of Type I Collagen. *Inflammation*. 2019;42(2):413-425.
doi: 10.1007/s10753-018-00951-6
17. Ortiz-García YM, Morales-Velazquez G, García-Orozco A, Riera-Leal A, Hernández-Hernández AL, Gómez-Meda BC, и др. Immune Response in Gingival Disease: Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor. B: Ostwani AEOA, редактор. *Gingival Disease – A Professional Approach for Treatment and Prevention*. London: IntechOpen; 2018 [cited 2022 Apr 07]. Режим доступа:
https://www.intechopen.com/chapters/64443 doi: 10.5772/intechopen.82026
18. Jordan S, Choi J, Kim I, Wu G, Toyoda M, Shin B, и др. Interleukin-6, A Cytokine Critical to Mediation of Inflammation, Autoimmunity and Allograft Rejection: Therapeutic Implications of IL-6 Receptor Blockade. *Transplantation*. 2017;101(1):32-44.
doi:10.1097/TP.0000000000001452
19. Huynh N, Everts V, Pavasant P, Ampornaramveth R. Interleukin-1 β induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis. *International journal of oral science*. 2017;9(12):1-9.
doi: 10.1038/ijos.2017.45
20. Bhardwaj P, Bhardwaj A, Grover H, Saini R. Cytokines and Other Inflammatory Mediators in Periodontal Health and Disease. *Indian Journal of Oral Health and Research*. 2016;2(1):12-16.
doi: 10.4103/2393-8692.184728
21. Pradeep AR, Roopa Y, Swati PP. Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 2008;43(6):712–716.
https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.01079.x
22. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of experimental*

tal medicine. 2020;217(1):e20190418.

doi: 10.1084/jem.20190418

23. Gurav A. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(10):1000-1009.

doi: 10.1111/eci.12322

24. Shah R, Thomas R, Mehta D. Neutrophil priming: Implications in periodontal disease. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2017;21(3):180-185.

doi: 10.4103/jisp.jisp_385_15

25. Magán-Fernández A, Rasheed Al-Bakri S, O'Valle F, Benavides-Reyes C, Abadía-Molina F, Mesa F. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Cells*. 2020;9(6):1494.

doi: 10.3390/cells9061494

26. Sell AM, de Alencar JB, Laguila Visentainer JE, de Oliveira e Silva C. Immunopathogenesis of Chronic Periodontitis. B: Arjunan P, редактор. *Periodontitis – A Useful Reference*. London: IntechOpen; 2017 [cited 2022 Apr 07]. Режим доступа:

file:///C:/Users/irakn/Downloads/Immunopathogenesis_of_Chronic_Periodontitis.pdf

REFERENCES

1. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *The Scientific World Journal*. 2020;2020:1-8.

doi: 10.1155/2020/2146160

2. Dumitrescu A. Editorial: Periodontal Disease – A Public Health Problem. *Frontiers in Public Health*. 2016;3:278.

doi: 10.3389/fpubh.2015.00278

3. Alwaeli AZJ. Anaerobic Bacteria Associated with Periodontitis. In: Bhardwaj SB, editor. *Oral Microbiology in Periodontitis*. London: IntechOpen; 2018 [cited 2022 Apr 07]. Available from:

file:///C:/Users/irakn/Downloads/Anaerobic_Bacteria_Associated_with_Periodontitis.pdf

4. Popova C, Dosseva-Panova V, Panov V. Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013;27(3):3754-3759.

doi: 10.5504/BBEQ.2013.0027

5. Wellapuli N, Ekanayake L. Risk factors for chronic periodontitis in Sri Lankan adults: a population based case-control study. *BMC research notes*. 2017;10(1):460.

doi: 10.1186/s13104-017-2778-3

6. Kaarthikeyan G, Meenakshi S. Genetic Biomarkers in Periodontal Disease Diagnosis. In: Yussif NMA, editor. *Periodontal Disease – Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations*. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Apr 07]. Available from:

file:///C:/Users/irakn/Downloads/Genetic_Biomarkers_in_Periodontal_Disease_Diagnosi.pdf

7. Dahlen G, Basic A, Bylund J. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(9):1339.

doi: 10.3390/jcm8091339

27. Cortés-Vieyra R, Rosales C, Uribe-Querol E. Neutrophil Functions in Periodontal Homeostasis. *Journal of immunology research*. 2016;2016:1396106.

doi: 10.1155/2016/1396106

28. Figueredo C, Lira-Junior R, Love R. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(16):3949.

doi: 10.3390/ijms20163949

29. Jarry C, Martinez E, Peruzzo D, Carregaro V, Sacramento LA, Araújo VC, и др. Expression of SOFAT by T- and B-lineage cells may contribute to bone loss. *Molecular medicine reports*. 2016;13(5):4252-4258.

doi:10.3892/mmr.2016.5045

30. Dong M, Yu X, Chen W, Guo Z, Sui L, Xu Y, и др. Osteopontin Promotes Bone Destruction in Periapical Periodontitis by Activating the NF-κB Pathway. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2018;49(3):884-898.

doi:10.1159/000493219

8. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of Porphyromonas gingivalis via Toll-Like Receptors. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2019;9:262.

doi: 10.3389/fcimb.2019.00262

9. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *Journal of immunology research*. 2014;2014:1-8.

doi: 10.1155/2014/476068

10. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International journal of oral science*. 2019;11(3):30.

doi: 10.1038/s41368-019-0064-z

11. Muñoz-Carrillo J L, Hernández-Reyes VE, García-Huerta OE, Chávez-Ruvalcaba F, Chávez-Ruvalcaba MI, Chávez-Ruvalcaba KM, et al. Pathogenesis of Periodontal Disease. In: Yussif NMA, editor. *Periodontal Disease – Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations*. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Apr 07]. Available from:

file:///C:/Users/irakn/Downloads/67314.pdf

12. Heidari Z, Moudi B, Mahmoudzadeh-Sagheb H. Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: an overview. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):29.

doi: 10.1186/s12903-019-0715-7

13. Murayama R, Kobayashi M, Takeshita A, Yasui T, Yamamoto M. MAPKs, activator protein-1 and nuclear factor-κB mediate production of interleukin-1β-stimulated cytokines, prostaglandin E₂ and MMP-1 in human periodontal ligament cells. *Journal of periodontal research*. 2011;46(5):568-575.

doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01374.x

14. Cheng R, Wu Z, Li M, Shao M, Hu T. Interleukin-

1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *International journal of oral science*. 2020;12(1):2.

doi: 10.1038/s41368-019-0068-8

15. Wankhede A, Dhadse P. Role of Interleukin-17 in immunopathology of chronic and aggressive periodontitis. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*. 2019;11(1):3-8.

doi: 10.4103/jicdro.jicdro_4_19

16. Du M, Wang Y, Liu Z, Wang L, Cao Z, Zhang C, et al. Effects of IL-1 β on MMP-9 Expression in Cementoblast-Derived Cell Line and MMP-Mediated Degradation of Type I Collagen. *Inflammation*. 2019;42(2):413-425.

doi: 10.1007/s10753-018-00951-6

17. Ortiz-García YM, Morales-Velazquez G, García-Orozco A, Riera-Leal A, Hernández-Hernández AL, Gómez-Meda BC, et al. Immune Response in Gingival Disease: Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor. In: Ostwani AEOA, editor. *Gingival Disease – A Professional Approach for Treatment and Prevention*. London: IntechOpen; 2018 [cited 2022 Apr 07]. Available from:

<https://www.intechopen.com/chapters/64443> doi: 10.5772/intechopen.82026

18. Jordan S, Choi J, Kim I, Wu G, Toyoda M, Shin B, et al. Interleukin-6, A Cytokine Critical to Mediation of Inflammation, Autoimmunity and Allograft Rejection: Therapeutic Implications of IL-6 Receptor Blockade. *Transplantation*. 2017;101(1):32-44.

doi: 10.1097/TP.0000000000001452

19. Huynh N, Everts V, Pavasant P, Ampornaramveth R. Interleukin-1 β induces human cementoblasts to support osteoclastogenesis. *International journal of oral science*. 2017;9(12):1-9.

doi: 10.1038/ijos.2017.45

20. Bhardwaj P, Bhardwaj A, Grover H, Saini R. Cytokines and Other Inflammatory Mediators in Periodontal Health and Disease. *Indian Journal of Oral Health and Research*. 2016;2(1):12-16.

doi: 10.4103/2393-8692.184728

21. Pradeep AR, Roopa Y, Swati PP. Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *Journal of periodontal research*. 2008;43(6):712-716.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.01079.x>

22. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *Journal of experimental medicine*. 2020;217(1):e20190418.

doi: 10.1084/jem.20190418

23. Gurav A. The implication of periodontitis in vascular endothelial dysfunction. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(10):1000-1009.

doi: 10.1111/eci.12322

24. Shah R, Thomas R, Mehta D. Neutrophil priming: Implications in periodontal disease. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2017;21(3):180-185.

doi: 10.4103/jisp.jisp_385_15

25. Magán-Fernández A, Rasheed Al-Bakri S, O'Valle F, Benavides-Reyes C, Abadía-Molina F, Mesa F. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Cells*. 2020;9(6):1494.

doi: 10.3390/cells9061494

26. Sell AM, de Alencar JB, Laguila Visentainer JE, de Oliveira e Silva C. Immunopathogenesis of Chronic Periodontitis. In: Arjunan P, editor. *Periodontitis – A Useful Reference*. London: IntechOpen; 2017 [cited 2022 Apr 07]. Available from:

file:///C:/Users/irakn/Downloads/Immunopathogenesis_of_Chronic_Periodontitis.pdf

27. Cortés-Vieyra R, Rosales C, Uribe-Querol E. Neutrophil Functions in Periodontal Homeostasis. *Journal of immunology research*. 2016;2016:1396106.

doi: 10.1155/2016/1396106

28. Figueredo C, Lira-Junior R, Love R. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(16):3949.

doi: 10.3390/ijms20163949

29. Jarry C, Martinez E, Peruzzo D, Carregaro V, Sacramento LA, Araújo VC, et al. Expression of SOFAT by T- and B-lineage cells may contribute to bone loss. *Molecular medicine reports*. 2016;13(5):4252-4258.

doi: 10.3892/mmr.2016.5045

30. Dong M, Yu X, Chen W, Guo Z, Sui L, Xu Y, et al. Osteopontin Promotes Bone Destruction in Periapical Periodontitis by Activating the NF- κ B Pathway. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2018;49(3):884-898.

doi: 10.1159/000493219

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексей Николаевич Иванов, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. И. А. Чувского, заведующий отделением лабораторной диагностики Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Для переписки: lex558452@gmail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Ангелина Альбертовна Савкина, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Для переписки: sawkina.ange@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2357-400X>

Екатерина Владимировна Ленгерт, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Саратовского государственного

ного медицинского университета имени В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Для переписки: lengertkatrin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6447-2811>

Алексей Вадимович Ермаков, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Для переписки: oualeksej@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8105-5932>

Татьяна Вячеславовна Степанова, младший научный сотрудник Центральной научно-ис-

следовательской лаборатории Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Для переписки: cnil-sgmu@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-8033>

Дарья Дмитриевна Лойко, ассистент кафедры нормальной физиологии им. И. А. Чувского, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

Для переписки: darya.lagutina@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4299-1108>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Aleksey N. Ivanov, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Normal Physiology named after I. A. Chuevsky, Head of the Department of Laboratory Diagnosis, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

For correspondence: lex558452@gmail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221>

Corresponding author:

Angelina A. Savkina, DMD, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

For correspondence: sawkina.ange@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2357-400X>

Ekaterina V. Lengert, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

For correspondence: lengertkatrin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6447-2811>

Aleksey V. Ermakov, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Saratov State Medical University

named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

For correspondence: oualeksej@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8105-5932>

Tatyana V. Stepanova, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

For correspondence: cnil-sgmu@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-8033>

Daria D. Loiko, MD, Assistant professor, Department of Normal Physiology named after I. A. Chuevsky, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

For correspondence: darya.lagutina@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4299-1108>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие

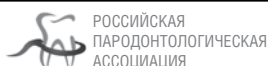
конфликта интересов/ Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 07.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2022

Принята к публикации / Accepted 01.10.2022



ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ РПА

Журнал «Пародонтология»

Стоимость подписки в печатном виде на 2022 год по России – 2700 рублей

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» – ВН018550

Электронная версия в открытом доступе

www.parodont.ru

PubMed NLM ID: 101535619

Импакт-фактор: 1.8