

Исследование ультраструктуры одонтобластов пульпы зуба пациента после перенесенной вирусной инфекции COVID-19

А.А. Пугачева¹, Л.Ю. Орехова¹, Н.С. Оксас¹, Н.М. Парамонова², Т.В. Кудрявцева¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Последние исследования в области изучения ультраструктуры одонтобластов указывают на наличие у данной клетки иммунной функции. К сожалению, в отечественных и зарубежных источниках невозможно найти исследования с данными результатов трансмиссионной электронной микроскопии, характеризующие ультраструктуру одонтобластов, которые позволят расширить знания о данных специфических клетках пульпы зуба человека и применить их на практике. Проведя анализ изученной литературы и собственных исследований, можно предположить, что органы ротовой полости имеют возможность стать мишенью для коронавируса. Одонтобласты, являясь специализированной клеткой пульпы зуба, выполняют множество функций. Главная их роль отводится процессу дентиногенеза, но не менее важным является их участие в иммунной функции, которая проявляется за счет наличия на поверхности клетки рецепторов распознавания элементов (PRR). К таким относятся Толл-подобные рецепторы (TLR) и рецепторы, подобные домену, связывающему нуклеотидную олигомеризацию (NOD, NLR), некоторые из них способны формировать иммунный ответ на проникновение SARS-CoV-2 в клетку.

Материал и методы. В ходе данной работы проведено комплексное клинико-лабораторное исследование пульпы интактного зуба 2.8, удаленного по ортодонтическим показаниям у пациента, перенесшего коронавирусную инфекцию COVID-19 за несколько недель до экстирпации зуба. Ультраструктура пульпы зуба изучалась с помощью трансмиссионной электронной микроскопии.

Результаты. На ультратонких срезах препаратов пульпы экстирпированного зуба были отмечены специфические клетки-одонтобласты, с четко прослеживаемой ультраструктурой, позволяющей их идентифицировать. На электронограммах визуализировались признаки, характерные для проникновения вируса в клетку: начальные апоптотические изменения в ядре одонтобласта, наличие везикулы, покрытой клатрином в цитолемме отростка одонтобласта. Также в терминальных отделах одонтобластов обнаруживали впячивания цитолеммы, покрытое клатрином.

Заключение. На электронограммах наблюдались ультраструктурные изменения характерные для вирусной инфекции, что делает возможным предположить вовлечение одонтобластов, обладающих системой TLR3, TLR4 в противовирусную защиту от SARS-CoV-2.

Ключевые слова: одонтобласт, иммунная функция одонтобластов, COVID-19, SARS-CoV-2, трансмиссионная электронная микроскопия.

Для цитирования: Пугачева АА, Орехова ЛЮ, Оксас НС, Парамонова НМ, Кудрявцева ТВ. Исследование ультраструктуры одонтобластов пульпы зуба пациента после перенесенной им вирусной инфекции COVID-19. *Пародонтология*. 2024;29(2):000-000. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-963>.

Investigation of the ultrastructure of dental pulp odontoblasts in a patient following a COVID-19 viral infection

A.A. Pugacheva¹, L.Yu. Orekhova¹, N.S. Oksas¹, N.M. Paramonova², T.V. Kudryavtseva¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Recent studies on odontoblast ultrastructure have indicated that these cells possess immune functions. Unfortunately, both domestic and international sources lack transmission electron microscopy research data that characterise the ultrastructure of odontoblasts. This gap in the literature limits the expansion of knowledge about these specific cells of the human dental pulp and their practical applications. An analysis of existing literature and our own research suggests that the organs of the oral cavity may become targets for the coronavirus. Odontoblasts, as specialized cells of the dental pulp, perform multiple functions. Their primary role is in dentinogenesis, but equally important is their participation in immune functions, evidenced by the presence of pattern recognition receptors (PRRs) on their surface. These include Toll-like receptors (TLRs) and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NOD-like receptors, NLRs), some of which can mount an immune response to the entry of SARS-CoV-2 into the cell.

Materials and methods. This study involved a comprehensive clinical-laboratory investigation of the pulp from an intact tooth 2.8, extracted for orthodontic reasons from a patient who had recovered from a COVID-19 infection a few weeks prior to the tooth extirpation. The ultrastructure of the dental pulp was examined using transmission electron microscopy.

Results. In the ultrathin sections of the pulp specimens from the extirpated tooth, specific odontoblast cells with clearly traceable ultrastructure were identified. The electron micrographs visualized features characteristic of viral entry into the cell: initial apoptotic changes in the nucleus of the odontoblast, the presence of clathrin-coated vesicles in the cytoplasmic membrane of the odontoblast process. Additionally, clathrin-coated invaginations of the cytolemma in the terminal parts of the odontoblasts were observed.

Conclusion. The electron micrographs revealed ultrastructural changes indicative of a viral infection, suggesting the involvement of odontoblasts, equipped with the TLR3 and TLR4 system, in the antiviral defence against SARS-CoV-2.

Keywords: Odontoblast, immune function of odontoblasts, COVID-19, SARS-CoV-2, transmission electron microscopy.

For citation: Pugacheva AA, Orekhova LYu, Oksas NS, Paramonova NM, Kudryavtseva TV. Investigation of the ultrastructure of dental pulp odontoblasts in a patient following a COVID-19 viral infection. *Parodontologiya*. 2024;29(2):000-000 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-963>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В медицинской литературе имеются ссылки на множество исследований, посвященных изучению влияния коронавируса COVID-19 на организм человека. Такое пристальное внимание к коронавирусной инфекции возникло в связи с его быстрым распространением и тяжестью осложнений у людей, перенесших это инфекционное заболевание [1]. За последние несколько лет в публикациях было описано, что не только эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта, но и эпителиальные клетки слюнных желез являются локализациями с характерной высокой экспрессией ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). Из этого можно сделать вывод, что ротовая полость может послужить входными воротами для коронавирусной инфекции [1, 6, 7].

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус рода Betacoronavirus [2]. Говоря о функциональных особенностях АПФ2, важно отметить его способность служить рецептором SARS-CoV-2. Эта важность обуславливается связью С-концевого домена белка Spike (S) SARS-CoV-2 с АПФ2 [3]. АПФ-2 экспрессируется в различных областях организма: в легких, пищеводе, миокарде, почках, обонятельной луковице, средней височной извилине, двигательной коре, нейронах, астроцитах, клеточных структурах микроциркулярного русла и др. [4, 5-7]. Из этого можно сделать вывод, что в организме человека имеется множество мест высокой экспрессии указанного выше фермента, что делает эти локали-

зации легкой мишенью для SARS-CoV-2. Как было сказано выше, известно, что данный фермент также экспрессируется в органах полости рта [6, 7].

Одонтобласты выступают как клетки первого фронта в борьбе с различными патогенами. Этому они обязаны не только своим положением на границе дентина и пульпы, но и особенностям строения. Тело одонтобласта располагается непосредственно в полости зуба, а отросток – в дентинных каналах. У основного отростка имеются боковые ответвления, которые соединяются между собой через каналцы, создавая тем самым путь для межклеточной коммуникации. В связи с этим одонтобласты активно участвуют в защите пульпы зуба в ответ на инвазию различных инфекционных агентов. Одонтобласты, являясь высокодифференцированными клетками пульпы зуба, выполняют иммунную функцию с помощью рецепторов распознавания элементов (PRR). К таким относятся Толл-подобные рецепторы (TLR), рецепторы, подобные домену, связывающему нуклеотидную олигомеризацию (NOD, NLR). Данные рецепторы являются врожденными факторами иммунитета. Некоторые из них способны формировать иммунный ответ на проникновение SARS-CoV-2 в клетку [8, 13].

Цель исследования

Изучить ультраструктуру одонтобластов интактной пульпы удаленного по ортодонтическим показаниям зуба 2.8 и оценить морфологические изменения, которые возникли в результате вирусной инфекции COVID-19, перенесенной пациентом за несколько недель до экстирпации зуба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе изучения данного клинического случая проводилось клинико-лабораторное исследование. Объектом исследования был пациент, перенесший коронавирус за две недели до экстирпации зуба (по ортодонтическим показаниям). Клинические исследования были проведены на кафедре стоматологии терапевтической и пародонтологии ПСПБГМУ имени академика И. П. Павлова и включали: сбор анамнеза, внешний осмотр и осмотр полости рта, определение гигиенических индексов, рентгенологическое исследование, а также проводилась профессиональная гигиена полости рта.

На следующем приеме осуществлялся подбор средств как основных, так и дополнительных для индивидуальной гигиены полости рта с учетом клинических особенностей пациента и обучение правилам гигиены для коррекции ошибок, совершаемых в рутине ухода за полостью рта. После составления комплексного плана лечения пациенту проведено плановое удаление зуба 2.8.

Удаленный зуб был без признаков кариозного поражения, а само удаление произведено с полным со-

хранением всех его структур. Подготовленный для исследования зуб 2.8. помещался в физиологический раствор, затем были получены шлифы зуба путем распиливания его на две части. Затем производилась их фиксация в смеси 0,5% глутарового альдегида и 4% параформальдегида в равных частях (1:1).

Помещенные в фиксатор шлифы находились в холодильнике до момента доставки их в лабораторию в течение двух дней. Там было проведено выделение мягких тканей и их последующая разрезка на небольшие части (1 x 2 мм). Затем они помещались в эппендорф с фиксатором на сутки. По истечении суток нахождения полученных частей в фиксаторе они промывались раствором 0,1М какодилатного буфера 3 раза по 5 минут и дофиксировались 1% четырехокисью осмия 2 часа в вытяжном шкафу. Далее проводилась дегидратация спиртами восходящей концентрации: 3 раза 50% спиртом, 2 раза 70% спиртом и в конце 1 раз 70% спиртом с 3% уранил ацетата. В последнем случае мягкие ткани стояли двое суток в холодильнике. Затем дегидратация производилась поэтапно тремя порциями 80% спирта, тремя порциями 90% спирта и четырьмя порциями 96% спирта.

Таблица 1. Материалы и методы исследования
Table 1. Materials and methods of the study

Номер этапа Step number	Этап Step
1	Подготовленный для исследования зуб 2.8. помещался в физиологический раствор, затем были получены шлифы зубу путем распиливания его на две части. Далее производилась их фиксация. The tooth 2.8 prepared for the study was placed in saline solution, then sectioned into two parts. The sections were then fixed..
2	Выделение мягких тканей и их последующая разрезка на небольшие части (1 x2 мм) и фиксация их в течение суток. Soft tissues were isolated and subsequently cut into small pieces (1 x 2 mm) and fixed for a day.
3	Промывание раствором 0,1М какодилатного буфера и дофиксировались 1% четырехокисью осмия 2 часа в вытяжном шкафу. Далее проводилась дегидратация спиртами восходящей концентрации. В последнем растворе препарат находился двое суток. Rinsed with 0.1M cacodylate buffer and then post-fixed with 1% osmium tetroxide for 2 hours in a fume hood. Dehydration was then performed using alcohols of ascending concentration. The specimen remained in the final solution for two days.
4	Дегидратация поэтапно спиртами различной концентрации. Далее исследуемый материал помещался в раствор ацетона с 96% спиртом однократно на 15 минут, а затем в чистый ацетон однократно на 15 минут. Stepwise dehydration with alcohols of various concentrations was carried out. The material was then placed in a solution of acetone with 96% alcohol for 15 minutes, followed by pure acetone for 15 minutes.
5	Препарат помещался на ночь в смолу с одной частью ацетона, а утром он был перемещен в чистую смолу без ацетона на 3 часа. Помещение препарата в таблетницу с новой порцией смолы, которые были поставлены в термостат. The specimen was placed overnight in resin with one part acetone, and then moved to pure resin without acetone for 3 hours. The specimen was then placed in a pillbox with a fresh portion of resin and put in a thermostat.
6	Получение ультратонких срезов на ультратоме. Исследование на трансмиссионном электронном микроскопе. Ultrathin sections were obtained using an ultramicrotome and examined using a transmission electron microscope.

Далее исследуемый материал помещался в раствор ацетона с 96% спиртом однократно на 15 минут, а затем в чистый ацетон однократно на 15 минут. Затем материал пропитывали смолой, составленной из смеси аралдитов, постепенно увеличивая концентрацию в растворах с абсолютным ацетоном: 1:3, 1:1, 3:1. На каждом этапе пропитывания выдерживали по 1-2 часа при комнатной температуре. После препарат помещали в смолу с 1/6 частью ацетона на ночь, а утром он был перемещен в чистую смолу без ацетона на 3 часа, не закрывая эппендорф. Затем исследуемый материал помещался в таблетницу с новой порцией смолы, которые были поставлены в термостат на 38 градусов Цельсия на одни сутки, на 60 градусов Цельсия на одни сутки. Далее были получены ультратонкие срезы на ультратоме и проведено исследование на трансмиссионном электронном микроскопе в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук. Исследование структур пульпы и их фотофиксацию осуществляли на электронном микроскопе FEI Tecnai G2 Spirit BioTWIN (FEI Company, Нидерланды) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Электронный микроскоп был предоставлен Центром коллективного пользования Института эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН.

Для лучшей наглядности этапы представлены в виде таблицы 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одонтобласты являются клетками первого фронта в борьбе с различными патогенами. Этому они обязаны не только своим положением на границе дентина и пульпы, но и особенностям строения. На ультратонких срезах пульпы, выделенной из верхней части пульпарной камеры коронки зуба, при электронном микроскопическом исследовании были отмечены многочисленные тела клеток одонтобластов с ядрами овально-округлой формы, занимающие значительную площадь цитоплазмы (рис. 1). Немногочисленные органеллы, в числе которых митохондрии небольших размеров с единичными кристами, овальные и короткие каналцы шероховатого эндоплазматического ретикулума, а также секреторные везикулы разнообразные по величине и плотности содержимого, расположены по периферии тел одонтобластов и их отростков.

Контур ядер одонтобластов чаще всего слегка извилист, местами угловат. Кариоплазма большинства ядер содержит глыбки гетерохроматина, конденсированные по всей площади среза ядра, визуализирующие морфологический признак фрагментации ДНК, что характерно для начальной стадии апоптотического процесса (рис. 1, 3). Тела одонтобластов располагаются среди разновеликих по толщине протяженных отростков, многие из которых, как известно, заходят в ден-

тинные каналцы. У основного отростка одонтобласта обычно имеются боковые ответвления, которые соединяются между собой и тем самым создают возможность для различных межклеточных коммуникаций (рис. 2), включая синцитиальные перфорации и слияния на их основе протяженных участков мембран.

Зарегистрированы не только сближения отростков одонтобластов, но и межклеточные контакты на уровне отдельных клеточных тел и отростков с телами других одонтобластов (рис. 3). Среди межмембранных контактных специализаций отмечены септальные, плотные и щелевые контакты, которые обусловлены наличием специфических трансмембранных белков в зонах близкого расположения цитолеммы контактирующих клеточных структур.

Обнаружение в цитоплазме некоторых тел и отростков одонтобластов вирусных структур, размер которых равнялся 150-200 нм, а поверхность мембраны имела опушение, подобное клатрину, соответствует морфологическим параметрам вирусов SARS-CoV-2. Наблюдаемые в терминальных отделах коротких отростков одонтобластов и фибробластов впячивания цитолеммы, покрытые со стороны цитоплазмы клатрином (рис. 2, 4), усиливает предположение, что пульпа зуба человека, перенесшего COVID-19, долгое время сохраняет состояние инфицирования и вирусный материал продолжает диффундировать между ее структурами.

После изучения литературы по данному вопросу и проведения комплексного исследования клинического случая мы сопоставили полученные данные и выстроили логическую цепочку происходящих событий, отображенную на рисунке 5.

Наличие рецепторов АПФ2 в тканях полости рта позволяет предположить, что ротовая полость может рассматриваться как начальное место проникновения SARS-CoV-2 [7].

Одонтобласты имеют стратегическое положение в дентинно-пульпарном комплексе. За счет их локализации на границе дентина с пульпой они осуществляют первичную защиту пульпы зуба. Одонтобласты соединены не только между собой с помощью различных типов межклеточного контакта (щелевых, плотных, десмосом), но и с другими клетками пульпы зуба, например фибробластами и малодифференцированными клетками, что позволяет им передавать информацию друг другу. Также одонтобласты обладают ионными каналами, которые позволяют им распространять различные сигналы. Тем самым одонтобласты становятся одними из главных защитников пульпы зуба, не только генерируя самостоятельно ответ на проникновение патогенов внутрь зуба, но и стимулируя другие клетки пульпы присоединиться к ее защите [8].

Эти специализированные клетки пульпы зуба играют сенсорную и механотрансформирующую роль в обнаружении внешних раздражителей, воздействующих на пульпу зуба. При обнаружении таковых одонтобласты стимулируют врожденный иммунитет, активируя

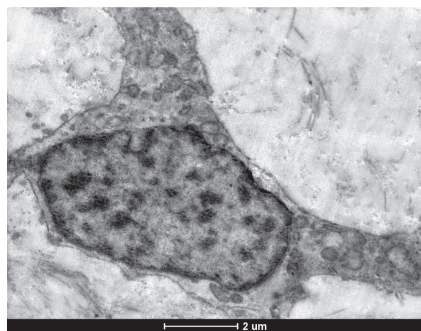


Рис. 1. Одонтобласт – главная клетка верхней части пульпарной камеры коронки зуба пациента, перенесшего коронавирусную инфекцию COVID-19 за несколько недель до экстирпации зуба. Вокруг одонтобласта в межклеточном пространстве локализованы отдельные разнонаправленные волокна коллагена. Электроннограмма. Увеличение x8200

Fig. 1. An odontoblast, the main cell in the upper part of the pulp chamber of the crown of a tooth from a patient who recovered from a COVID-19 infection a few weeks before the tooth extirpation. Individual collagen fibres in the intercellular space are localized around the odontoblast. Electron micrograph. Magnification x8200

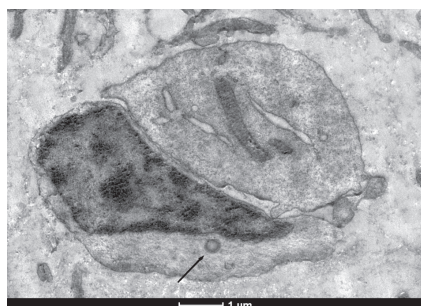


Рис. 3. Межклеточные контакты двух одонтобластов с протяженной зоной сближения цитолеммы. В одном из одонтобластов, имеющем ядро с фрагментацией ДНК в виде рассеянных глыбок гетерохроматина, стрелкой отмечена ковидная вирусная частица, свидетельствующая о вирусной инвазии. Электроннограмма. Увеличение x9900

Fig. 3. Intercellular contacts between two odontoblasts with an extended zone of cytolemma proximity. In one of the odontoblasts, with a nucleus exhibiting DNA fragmentation in the form of scattered heterochromatin clumps, a COVID-19 viral particle is marked with an arrow, indicating viral invasion. Electron micrograph. Magnification x9900

защитные механизмы, которые представляют собой ключ к механизмам заживления и репарации зуба [8].

Одонтобласты снабжены PRR, что позволяет им выявлять и реагировать на проникновение инфекционных агентов в клетку путем распознавания их лиганд (патоген-ассоциированные молекулярные структуры, PAMP) и, таким образом, формировать иммунный ответ [9].

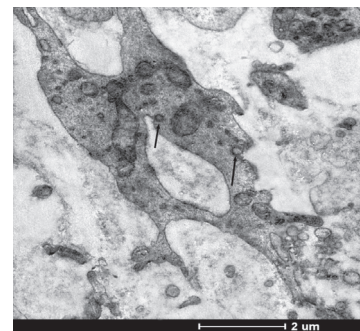


Рис. 2. Слившиеся отростки одонтобластов, содержащие в цитоплазме многочисленные органеллы, свидетельствующие о повышенной секреторной активности. Стрелками отмечены участки образования и локализации везикул, предположительно, опущенных клатрином. Электроннограмма. Увеличение x8200

Fig. 2. Fused odontoblast processes containing numerous organelles in the cytoplasm, indicating increased secretory activity. Arrows mark areas of vesicle formation and localization, presumably clathrin-coated. Electron micrograph. Magnification x8200

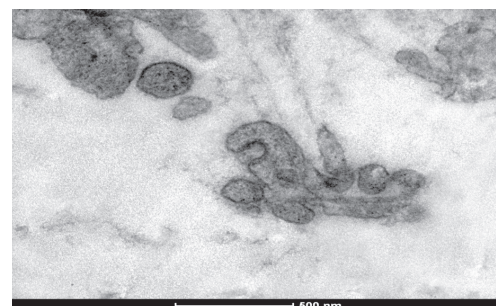


Рис. 4. Терминальные отделы отростков одонто- и/или фибробластов с впячиванием цитолеммы, покрытой клатрино-подобным субстратом, что может свидетельствовать о проникновении вируса ковида в клетки. Электронграмма. Увеличение x43000

Fig. 4. Terminal regions of odontoblast and/or fibroblast processes exhibiting cytolemma invaginations coated with a clathrin-like substrate, potentially indicating the penetration of the COVID-19 virus into the cells. Electron micrograph. Magnification x43000

Одними из PRR являются TLR, идентифицирующиеся на поверхности одонтобластов. Одонтобласты могут воспринимать различные PAMP:

- Триацетилированные и диацетилированные липопротеины (TLR1/TLR2 и TLR6/TLR2);
- Вирусную двуцепочечную РНК (через TLR3);
- ЛПС (через TLR4), флагеллин (через TLR5);
- Неметилованную ДНК (через TLR9).

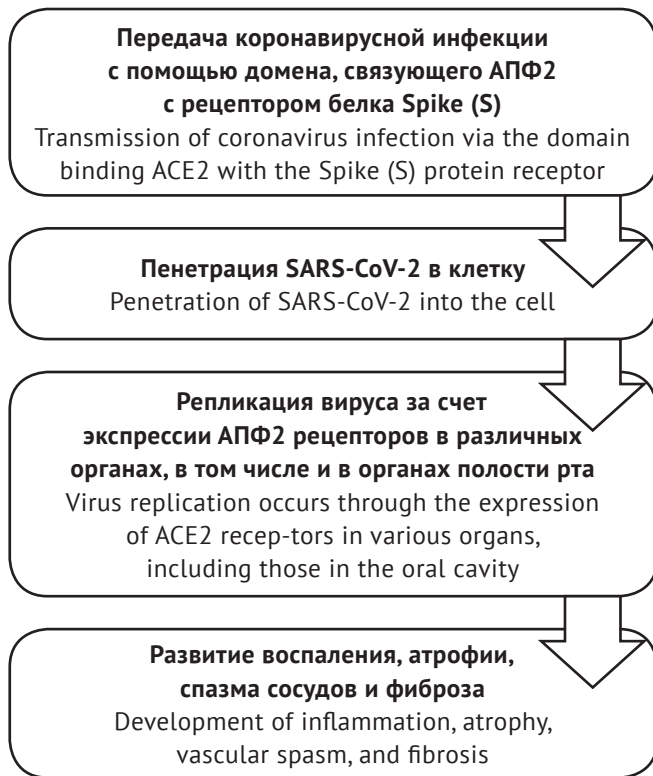


Рис. 5. Патогенез SARS-CoV-2
Fig. 5. Pathogenesis of SARS-CoV-2

Таким образом, наличие вышеперечисленных TLR на поверхности одонтобластов позволяет им вызывать ответ на воздействие различных патогенов [10–13].

Несмотря на то, что TLR7/8 является единственным TLR, который может распознавать одноцепочечную РНК, генетический материал, ассоциированный с COVID-19, другие TLR, такие как TLR3, TLR4, которыми снабжены одонтобласты также могут быть вовлечены в инфекцию COVID-19 [14].

Исследования In vitro продемонстрировали, что spike протеин SARS-CoV-2 активирует TLR4 в культивируемых фагоцитарных клетках, стимулируя выработку провоспалительных медиаторов [13].

В структуру SARS-CoV-2 входит множество белков, однако отдельное внимание стоит уделить N-белку. Его функциональная важность заключается в участии в трансляции, репликации и ее регулировании с помощью синтеза рибонуклеопротеидов, которые

в свою очередь играют роль в синтезе генома вирусной РНК. Также невозможно не упомянуть, что N-белок выступает как необходимая структура для процесса связывания и упаковки в нуклеокапсид РНК-генома коронавирусной инфекции. Предполагается, что N-белок может активировать TLR3, а последующие сигнальные пути могут усиливать активацию NF-κB и NLRP3, приводя к цитокиновому шторму и воспалительным реакциям [14].

Схожую картину можно увидеть при взаимодействии TLR3 с вирусной двуцепочечной РНК происходит активация TRIF-зависимый путь и индукция провоспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов через ядерный фактор-κB (NF-κB) и IRF3 (рис. 6). Белок IRF3 и NF-κB участвуют в нескольких различных процессах. Первый ответственен за выработку интерферонов, а второй – за индукцию провоспалительного ответа [15, 16]. Также важность роли IRF3 и NF-κB заключается в их способности передавать сигналы, для которых характерна чувствительность к РНК [17]. Вследствие того что TLR3 задействует киназу TBK1, отвечающую за фосфорилирование IRF3 и NF-κB, такая передача сигналов становится возможной. За первым сигналом следует второй, адресованный всем окружающим клеткам, которые начинают экспрессировать большое количество генов, стимулируемых интерфероном, чтобы обеспечить противовирусную защиту организма [18].

Также к семейству PRR можно отнести рецепторы, подобные домену, связывающему нуклеотидную олигомеризацию (NOD, NLR). Среди белков, связанных с NLR (NLRP) выделяют NLRP3, известный как криопирин или NALP3. Он участвует в опосредовании иммунных ответов на различные PAMP цитозольных патогенов. К ним относятся вирусные РНК, аналог двуцепочечной РНК, а также противовирусные соединения имидазохинолина. К тому же одонтобластами экспрессируются NOD1 и NOD2, которые могут активировать передачу сигналов NF-κB через протеинкиназу, взаимодействующую с рецептором 2 (RIPK2), для выработки провоспалительных цитокинов. Предположительно, благодаря данным процессам эти рецепторы могут стать участниками в стимуляции противовирусного ответа на коронавирусную инфекцию [19].

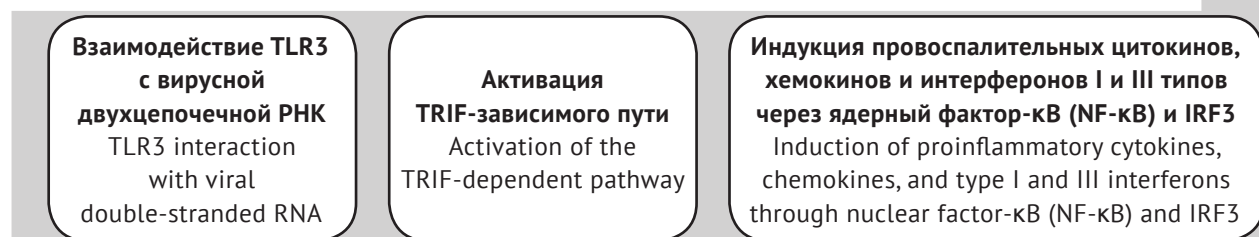


Рис. 6. Развитие воспалительной реакции при взаимодействии TLR3 с вирусной двуцепочечной РНК
Fig. 6. Development of the inflammatory response during the interaction of TLR3 with viral double-stranded RNA

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных источников литературы показал, что слизистая оболочка полости рта и слюнные железы обладают высокой экспрессией ангиотензин-превращающего фермента 2. Так как данный фермент способен связываться с SARS-CoV-2, полость рта может служить локализацией проникновения вируса.

Доказательства проникновения SARS-CoV-2 в одонтобласты можно проследить на электронограммах. На них визуализировались ультраструктурные изменения, характерные для вирусной инфекции: начало апоптотических процессов в ядре одонтоблеста, где наблюдалась конденсация гетерохроматина в глыбки, наличие везикулы и впячивания цитолеммы, покрытых клатрином, что приводит к заключению о возможном поражении SARS-CoV-2 одонтобластов.

Результаты исследования показали, что одонтобласты обеспечивают противовирусную защиту. Данный процесс происходит благодаря снабжению этих специфических клеток пульпы зуба рецепторами распознавания элементов. К ним относятся Толл-подобные рецепторы. Посредством TLR3,

TLR4 происходит иммунный ответ на пенетрацию SARS-CoV-2 внутрь клетки. Поскольку структурные белки SARS-CoV-2 активируют данные рецепторы, производится стимуляция воспалительной реакции вследствие вирусной инвазии. Также стоит упомянуть рецепторы, подобные домену, связывающему нуклеотидную олигомеризацию. Некоторые из них способны опосредовать иммунный ответ на вирусную РНК, что дает нам возможность делать предположение, что данные рецепторы тоже могут участвовать в иммунной защите против коронавируса.

Следует отметить, что на момент проведения данного исследования пациент прошел курс противовирусной терапии и считался практически здоровым. Несмотря на данный факт, мы обнаружили вирус в клетках пульпы зуба, хотя она не является органом-мишенью. Данный факт свидетельствует о том, что вирус длительное время циркулирует в организме человека и способен проникать в пульпу зуба, вызывая апоптоз одонтобластов. Таким образом, данное исследование показало необходимость междисциплинарного подхода в изучении этого вопроса, а также открывает новые перспективы для разработки клинических рекомендаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and oral manifestations of covid-19: sex-related symptoms – a potential pathway to early diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(4):722–728. doi: 10.1177/0194599820934380
2. Rastogi M, Pandey N, Shukla A, Singh SK. SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respir Res.* 2020;21(1):318. doi: 10.1186/s12931-020-01581-z
3. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):894–904.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045
4. Generoso JS, Barichello de Quevedo JL, Cattani M, Lodetti BF, Sousa L, et al. Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Braz J Psychiatry.* 2021;43(6):650–664. doi: 10.1590/1516-4446-2020-1488
5. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem.* 2008;107(6):1482–1494. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x
6. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020 Feb 24;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x
7. Ren YF, Rasubala L, Malmstrom H, Eliav E. Dental care and oral health under the clouds of COVID-19. *JDR Clin Trans Res.* 2020;5:202–210. doi: 10.1177/2380084420924385
8. Tamgadge S, Tamgadge A, Agre BP, Pendse G, Nayak A. Odontoblasts in Health and Disease with an Additional Note on its Three-Dimensional Histological Perspective. *Journal of the Scientific Society.* 2023;50(1):4–9. doi: 10.4103/jss.jss_101_22
9. Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW, Simon S, Imazato S, Smith AJ. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *J Dent.* 2010;38(9):687–697. doi: 10.1016/j.jdent.2010.05.016
10. Durand SH, Flacher V, Romeas A, Carrouel F, Colomb E, Vincent C, et al. Lipoteichoic acid increases TLR and functional chemokine expression while reducing dentin formation in in vitro differentiated human odontoblasts. *J Immunol.* 2006;176(5):2880–2887. doi:10.4049/jimmunol.176.5.2880
11. Staquet MJ, Durand SH, Colomb E, Romeas A, Vincent C, Bleicher F, et al. Different roles of odontoblasts and fibroblasts in immunity. *J Dent Res.* 2008;87(3):256–261. doi: 10.1177/154405910808700304
12. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, Schiuma G, Beltrami S, Strazzabosco G, et al. TLR3 and TLR7 RNA Sensor Activation during SARS-COV-2 Infection. *Microorganisms.* 2021;9(9):1820. doi: 10.3390/microorganisms9091820
13. Fontes-Dantas FL, Fernandes GG, Gutman EG, Alves-Leon SV, Passos GF, Figueiredo CP, et al. SARS-CoV-2 Spike protein induces TLR4-mediated long-term cognitive dysfunction recapitulating postCOVID-19 syndrome in mice. *Cell Reports.* 2023 Mar 28;42(3):112189. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112189
14. Kakavandi S, Zare I, VaezJalali M, Dadashi M, Azarian M, Akbari A, et al. Structural and non-structural proteins in SARS-CoV-2: potential aspects to COVID-19 treatment or prevention of progression of related diseases. *Cell Commun Signal.* 2023 May 15;21(1):110. doi: 10.1186/s12964-023-01104-5

15. Yanai H, Chiba S, Hangai S, Kometani K, Inoue A, Kimura Y, et al. Revisiting the role of IRF3 in inflammation and immunity by conditional and specifically targeted gene ablation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(20):5253-5258.

doi: 10.1073/pnas.1803936115

16. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23

17. Nguyen H, Gazy N, Venketaraman V. A Role of Intracellular Toll-Like Receptors (3, 7, and 9) in Response

to Mycobacterium tuberculosis and Co-Infection with HIV. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(17):6148.

doi: 10.3390/ijms21176148

18. Kikkert, M. Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses. *J. Innate. Immun.* 2020;12(1):4–20. doi: 10.1159/000503030

19. Yumoto H, Hirao K, Hosokawa Y, Kuramoto H, Takegawa D, Nakanishi T, et al. The roles of odontoblasts in dental pulp innate immunity. *Jpn Dent Sci Rev*. 2018;54(3):105-117.

doi: 10.1016/j.jdsr.2018.03.001

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Пугачева Агата Артемовна, студентка 5 курса стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: pugacheva.agata@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4376-8020>

Орехова Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, президент Российской пародонтологической ассоциации, генеральный директор ООО «Городской пародонтологический центр ПАКС», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: prof_orekhova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Оксас Наталия Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии те-

рапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: gyvas@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1644-6141>

Парамонова Наталья Михайловна, научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии Института эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: natapa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5451-3555>

Кудрявцева Татьяна Васильевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для переписки: prof.kudryavtseva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-2873>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Agata A. Pugacheva, 5th year student, Dental School, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: pugacheva.agata@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4376-8020>

Liudmila Yu. Orekhova, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of the Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, President of Russian Association of Periodontology, General manager, City Periodontal Center "PAKS" Ltd., Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: prof_orekhova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Natalia S. Oksas, DMD, PhD, Assistant Professor, Department of the Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: gyvas@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1644-6141>

Natalia M. Paramonova, Researcher, Laboratory of Molecular Endocrinology and Neurochemistry, I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: natapa@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5451-3555>

Tatyana V. Kudryavtseva, DMD, PhD, DSc, Professor, Department of Restorative Dentistry and Periodontology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

For correspondence: prof.kudryavtseva@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0366-2873>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов / Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 05.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2024

Принята к публикации / Accepted 15.06.2024