

Пародонтопатогены: новый взгляд. Систематический обзор. Часть 1

Слажнева Е.С., Тихомирова Е.А., Атрушкевич В.Г.
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Современный взгляд на пародонтит как на дисбиотическое заболевание, возникающее в результате изменения микробного состава поддесневой области, рассмотрено в систематическом обзоре.

Цель. Изучить новую парадигму развития генерализованного пародонтита.

Материалы и методы. Для изучения отбирались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в том числе кластерные РКИ, контролируемые (нерандомизированные) микробиологические и клинические исследования микробиома полости рта у взрослых пациентов с генерализованным пародонтитом за последние 10 лет.

Результаты. Развитие дисбиоза пародонта происходит в течение некоторого периода времени, который медленно превращает симбиотическую ассоциацию хозяина и микроба в патогенную. В этом обзоре рассматривается современная парадигма прогрессирования пародонтита, которая ставит под сомнение традиционную концепцию заболевания, индуцируемого несколькими частными пародонтопатогенными микроорганизмами, принадлежащими к красному комплексу.

Выводы. Как следует из современной литературы, пародонтит в определенной степени вызван переходом от гармоничного симбиотического бактериального сообщества к дисбиотическому. Последние научные исследования показали, что один микроорганизм не способен вызывать заболевание, что к развитию патологии приводит деятельность микробного сообщества в целом.

Ключевые слова: дисбиоз, полимикробная синергия, микробная биопленка, пародонтит.

Для цитирования: Слажнева Е. С., Тихомирова Е. А., Атрушкевич В. Г. Пародонтопатогены: новый взгляд. Систематический обзор. Часть 1. Стоматология детского возраста и профилактика. 2020;20(1):70-76. DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-1-70-76.

70

Periodontopathogens: a new view. Systematic review. Part 1

E.S. Slazhneva, E.A. Tikhomirova, V.G. Atrushkevich
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The modern view of periodontitis as a dysbiotic disease that occurs as a result of changes in the microbial composition of the subgingival region is considered in a systematic review.

Purpose. To study a new paradigm of development of generalized periodontitis.

Materials and methods. Randomized controlled trials (RCTs) were selected for the study, including cluster RCTs, controlled (non-randomized) microbiological and clinical studies of the oral microbiome in adult patients with generalized periodontitis over the past 10 years.

Results. The development of periodontal dysbiosis occurs over a period of time, which slowly turns the symbiotic association of the host and microbe into a pathogenic one. This review examines the current paradigm of periodontitis progression, which calls into question the traditional concept of a disease induced by several particular periodontal pathogens belonging to the red complex.

Conclusions. As follows from modern literature periodontitis is to a certain extent caused by the transition from a harmonious symbiotic bacterial community to a dysbiotic one. Recent scientific studies have shown that not single microorganism is not able to cause disease but the microbial community as a whole leads to the development of pathology.

Key words: dysbiosis, polymicrobial synergy, microbial biofilm, periodontitis.

For citation: E.S. Slazhneva, E.A. Tikhomirova, V.G. Atrushkevich. Periodontopathogens: a new view. Systematic review. Part 1. Pediatric dentistry and dental prophylaxis. 2020;20(1):70-76. DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-1-70-76.

1. Современный взгляд на пародонтит как дисбиотическое заболевание

В современной модели развития пародонтита роль основного этиологического фактора по-прежнему играет микробная биопленка, имеющая в своем составе агрессив-

ные пародонтопатогены. Однако на сегодняшний день здоровье полости рта представляет собой баланс между местной микробиотой, адекватной иммунной реакцией хозяина и окружающей средой. В этой парадигме пародонтит рассматривается как дисбиотическое

заболевание [1-3]. Сообщества микроорганизмов полости рта разнообразны и могут сосуществовать со значительными вариациями [1]. Сложные механизмы взаимодействия микробиоты и организма хозяина указывают на то, что заболевания пародонта не являются

классическими инфекциями, вызываемыми одним или несколькими патогенами [2, 3]. Поддесневое пространство, ограниченное корнем зуба и эпителием десневой борозды, создает благоприятную среду для микробной колонизации. Бактерии зубного налета используют различные механизмы для поддержания стабильного микробного сообщества, которое находится в гармонии с местными тканями. Однако возникающие проблемы, которые нарушают этот симбиоз, могут привести к развитию заболевания пародонта. Большинство исследователей сходятся во мнении, что основным пусковым механизмом являются определенные композиционные и динамические изменения состава субгингивального микробного сообщества, что приводит к переходу от состояния здоровья к заболеванию.

Представители субгингивальной микробиоты могут негативно влиять на врожденный иммунитет, изменять состав микробиоты путем появления и увеличения числа специфических или неспецифических микроорганизмов в биопленке, а также могут увеличивать вирулентность всего микробного сообщества. Так, например, наиболее агрессивные пародонтопатогены, такие как *P. gingivalis*, в сочетании с синергическими / антагонистическими взаимодействиями между комменсалами и другими членами субгингивальной биопленки с помощью сложных стратегий могут вызывать дисбиоз микробного сообщества, чтобы избежать или подавить защитные факторы иммунной системы организма [1, 2, 4, 5]. В свою очередь дисбиоз обеспечивает связь между системными изменениями, экзогенными факторами риска и бактериальным сообществом, что приводит к разрушению тканей пародонта [1, 3].

Таким образом, несбалансированное взаимодействие между микроорганизмами, организмом человека и окружающей средой приводит к разрушению тканей пародонта с потерей альвеолярной кости при пародонтите. Поэтому для проведения рационального и эффективного лечения становится важным понять не только то, какой вклад в развитие заболевания вносит каждый пародонтопатоген, но и какую роль играет в целом биопленка из микроорганизмов, а также учитывать иммунный статус пациента и факторы окружающей среды [3].

Распространенность воспалительных заболеваний пародонта в процентном отношении достигло таких масштабов, что по статистическим критериям они подходят под понятие эпидемии. По статистическим данным ВОЗ за 2012 год, около 80% детского населения и 95% взрослого населения планеты имеют те или иные признаки заболевания тканей, окружающих и удерживающих зуб в альвеоле, при этом самым распространенным признаком заболевания является кровоточивость десен [6].

Понятие о микробиоме полости рта

Микробиом полости рта представляет собой сложную экологическую среду, в которой распознается до 750 видов микроорганизмов. Термин «микробиом» был создан Джошуа Ледербергом для обозначения экологической популяции комменсальных, симбиотических и патогенных микроорганизмов, которые занимают определенную среду организма и не дифференцируются как детерминанты здоровья и болезни. Микробная популяция полости рта является одной из наиболее сложных бактериальных флор в организме человека [7].

Несмотря на то что заболевания пародонта являются многофакторными, причиной для начала заболевания служит появление сложных микробных комплексов, которые колонизируют поверхность корня зуба и содержат десневой борозды или пародонтального кармана, вызывая разрушение пародонта [8, 10]. Такие микроорганизмы, в отличие от нормальной или резидентной микрофлоры полости рта, обладают высокими адгезивными, инвазивными, токсическими свойствами по отношению к тканям пародонта, способны преодолевать защитные иммунные барьеры. ВОЗ рекомендовала выделять эти микроорганизмы в отдельную группу, называемую «пародонтопатогенные виды» [11, 12].

Пародонтопатогены обладают вирулентностью [13]. Факторы вирулентности могут иметь множество функций: способность индуцировать взаимодействия микроб – хозяин; возможность вторжения в ткани хозяина; возможность расти в пределах клетки-хозяина; возможность уклоняться от защитных сил организма или, наоборот, вмешиваться в них [14].

Не все бактерии обладают одинаковым патогенным потенциалом. В то время как определенные факторы вирулентности присущи конкретным видам бактерий, другие факторы вирулентности у них могут появляться во время прогрессирования заболевания. Низкое количество вирулентных микроорганизмов может быть достаточным, чтобы вызвать связанный с болезнью дисбиоз [15]. Эта «инфекционная доза» может отличаться для отдельных видов и штаммов одного и того же вида в пределах микробиома полости рта [2]. Кроме того, микроорганизмы на поверхностях зубов не существуют отдельно друг от друга, они образуют сообщества микробных биопленок, содержащих по меньшей мере 750 уникальных видов бактерий с различными генетическими потенциалами [3, 7, 16]. За счет формирования биопленок достигается ряд преимуществ: пассивное сопротивление антибиотикам, метаболическое взаимодействие, образуются кворумные сенсорные системы, обеспечивается эффективный обмен ДНК и другие синергизмы. Кроме того, в ротовой полости, где незакрепленные бактерии постоянно удаляются силами сдвига и объемного движения жидкости, образование биопленки имеет важное значение для сохранения и распространения бактерий [7, 17].

Микробная биопленка взаимодействует с хозяином в качестве динамичного и сложного микробного сообщества [3, 16]. Большую часть времени между организмом хозяина и микроорганизмами существует гомеостатический баланс, и считается, что резидентная микробиота конкурирует с экзогенными патогенами и подавляет их, обеспечивая стабильность экосистемы, поддержание здоровья тканей полости рта и работу иммунной системы. Слюна также способствует стабилизации экосистемы путем буферизации среды обитания микроорганизмов, обеспечения питания для сообщества и доставки антимикробных факторов, которые являются антагонистами для экзогенных видов. Тем не менее, при определенных условиях взаимодействие между хозяином и микробным сообществом становится дисбиотическим, и могут возникать специфические для полости рта заболевания, связанные с зубами или деснами [3, 18]. Дисбиоз при заболеваниях пародонта может быть определен как

негативное нарушение микробных популяционных структур микробиоты полости рта, связанных со здоровьем, сопровождающее нарушение нормального гомеостатического баланса между хозяином и резидентными микробами [5].

Формирование биопленки

Формирование полимикробной биопленки включает в себя несколько этапов. Вначале эмаль зуба покрывается слоем слюны с примесью слюнных и сывороточных белков. Богатые белками пленки являются фактическими местами первоначальной адгезии микробных колонизаторов. Первичные колонизаторы поверхностей полости рта – это преимущественно факультативные анаэробы, такие как стрептококки (например, *Streptococcus Gordonii*) и виды *Actinomyces* [3, 5, 14, 17, 19]. Первые колонизаторы – это организмы, способные переносить высокие концентрации кислорода и сопротивляться различным механизмам элиминации в ротовой полости, таким как глотание, жевание, слюноотделение. Их пролиферация – это последовательное слияние с другими бактериями. Затем происходит так называемая «вторичная колонизация» микроорганизмами, которые не способны прикрепляться к твердым поверхностям зубов и могут прикрепляться только к ранее существовавшим микроорганизмам. По мере увеличения количества слоев зубного налета образуются питательные и атмосферные перепады. По мере созревания биопленки сообщество микроорганизмов становится более сложным, меняется архитектура биопленки, она распространяется в десневой борозде [3, 7]. На дне десневой борозды находится тонкий эпителий прикрепления, фиксирующийся к поверхности зуба за счет адгезии клеток. Этот эпителий испытывает недостаток кератинизации, имеет ограниченную дифференцировку, его клетки покрыты интегринами. Клетки эпителия прикрепления непосредственно подвергается воздействию бактерий и продуктов их жизнедеятельности и легко поддаются вторжению *P. gingivalis* и других членов этой биопленки. Взаимодействие *P. gingivalis* и других членов красного комплекса с эпителиальными клетками в поддесневой области обеспечивает условия для разрушения тканей пародонта [10, 14].

Микробное сообщество зубного налета, которое образуется над десной, отличается от сообщества поддесневых микроорганизмов, которое образуется на белковой пленке, покрывающей цемент корня. Поскольку рост биопленки простирается от эмали вдоль корня, то в биопленке становится больше сыворотки и меньше слюны. Окружающая среда становится более анаэробной, меняются условия pH и температуры, а также количество и качество питательных веществ. В пределах границ субгингивальной зоны пониженное напряжение кислорода способствует увеличению количества строгих анаэробов, таких как *Bacteroidaceae* spp. и спирохеты [3, 7, 20].

Как микробный состав, так и пространственная и структурная организация микробных сообществ являются важной для физических и метаболических межвидовых взаимодействий, которые могут быть антагонистическими или кооперативными [3, 19]. Наиболее ярким примером микробного взаимодействия в зубной биопленке является коагрегация или межбактериальное связывание. Коагрегация является одним из существенных процессов, дающим возможность поздним колонизаторам присоединиться к имеющейся биопленке с предшествующими бактериями и начать колонизацию. В дальнейшем это увеличивает состав и количество микроорганизмов, составляющих биопленку [17]. Коагрегация облегчает физиологические и метаболические взаимодействия между микроорганизмами, которые могут привести к их синергетической активности и изменению потенциальной вирулентности. Было установлено, что большинство бактерий в полости рта может физически взаимодействовать с одним или несколькими партнерами, и эта деятельность может быть ответственна за развитие и формирование биопленки. Коагрегация обеспечивается за счет бактериальных поверхностных белков и может произойти между ранними колонизаторами (то есть *Streptococcus sanguis* и *Actinomyces viscosus*), между ранними и поздними колонизаторами (то есть *Streptococcus Gordonii* и *Porphyromonas gingivalis*), между поздними колонизаторами (то есть *Treponema denticola* и *Porphyromonas gingivalis*), а также с бактериальным мостом *F. nucleatum*, так как она способна к коагрегации с ранними

и поздними колонизаторами [12, 21, 22]. Важная роль *F. nucleatum* в этиологии заболеваний пародонта заключается в содействии распространению и колонизации более агрессивных вирулентных организмов, таких как *P. gingivalis* [22, 23].

Было установлено, что *P. gingivalis* способна специфически распознавать и взаимодействовать с *S. Gordonii*, что важно для ее колонизации в пародонтальных карманах. Длинные фимбрии (*FimA*) *P. gingivalis* связываются с глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназой (*GAPDH*) на стрептококковой поверхности, в то время как короткие фимбрии *P. gingivalis* (*MFA*) специфически распознают *SspB* белки на клеточной поверхности *S. Gordonii* и необходимы для развития биопленок *P. gingivalis* на стрептококковой подложке. *MFA* фимбрии также важны для самоадгезии и развития микрোকолонии после присоединения *P. gingivalis* к субстрату с помощью главного фимбрия. В свою очередь *S. cristatus* является антагонистом *P. Gingivalis*, и его аргинин (*ArgA*) ингибирует прикрепление *P. gingivalis* к поверхности и образование полимикробной биопленки [3, 17, 24].

Наружные мембранные везикулы (*OMVS*) *P. gingivalis* опосредуют ее адгезию с предшествующими колонизаторами *Streptococci* spp., *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus* and *Fusobacterium nucleatum*, а также с *T. Forsythia*. Они оказывают помощь *T. forsythia* в прикреплении к эпителиальным клеткам и инвазии в них. Способность *OMVS*, выпущенных *P. Gingivalis*, к связыванию и секвестрации антибактериальных агентов, таких как хлоргексидин, обеспечивает дополнительную устойчивость биопленки и защиту других бактерий полости рта. *P. gingivalis* *HmuR* служит в качестве основного белка, поглощающего гемин и адгезин для развития сообществ с *S. Gordonii* и *F. nucleatum*. *Hbp35* – еще один многофункциональный гемин-связывающий белок, который способствует гемагглютинации, аутоагрегации и коагрегации с *A. viscosus* и присоединению *P. gingivalis* к десневым эпителиальным клеткам хозяина [17, 24]. Основные внеклеточные протеиназы (*gingipains*) *P. gingivalis* и фимбрии взаимодействуют с основными белками оболочки *T. denticola*: *Msp* и дентилизином. Дентилизин действует и как адгезин *T. denticola* с другими бактериями, в том числе с *T. forsythia* [17].

Молекулярные компоненты *T. Forsythia*, участвующие в межбактериальном связывании, еще не были идентифицированы. Скорее всего, в коагрегации с *Streptococcus Sanguis*, *Streptococcus salivarius* и *P. Gingivalis* участвует поверхностный S-слой *T. Forsythia* [12]. *T. Forsythia* также образует смешанные синергетические биопленки с *F. nucleatum* [25].

В настоящее время ясно, что большая часть биомассы биопленки состоит из внеклеточных полимерных веществ (EPS), а не микробных клеток. Самоорганизация молекул EPS в матрице основана на межмолекулярных взаимодействиях между компонентами EPS, которые также определяют механические свойства матрицы и физиологическую активность организмов в биопленке. Молекулы EPS опосредуют формирование архитектуры биопленки, что представляет собой непрерывный, динамический процесс, производящий пространственную организацию, в которой клетки биопленки объединяются в микроколонии [18]. Важность матрицы в коллективном микробном поведении и вирулентности, а также в отношении устойчивости к противомикробным препаратам очень велика. EPS непосредственно обеспечивает микробную адгезию к поверхности зуба и межклеточную адгезию, а также механическую стабильность биопленок. Физико-химические свойства матрицы биопленки могут также обеспечить защиту бактерий, уменьшая доступ к лекарственным средствам и вызывая устойчивость к противомикробным препаратам. Кроме того, диффузионно-модифицирующие свойства матрицы EPS обеспечивают образование химических или питательных градиентов, создавая тем самым микроокружение в биопленках, включая pH, окислительно-восстановительный потенциал и доступность питательных веществ. Таким образом, матрица позволяет клеткам организовываться в сплоченные многоклеточные экосистемы, где кооперативные и антагонистические взаимодействия происходят в гетерогенной химической и физической среде, и помогает создавать локализованные ниши с различными патогенными потенциалами [7, 19].

Жесткость матрицы увеличивается по мере созревания биопленки. На более поздних стадиях зрелые биопленки могут высвобождать небольшие агрегаты или

даже отдельные клетки чаще через деградацию матрицы для обеспечения неколонизированных участков [18, 19].

Межклеточная коммуникация в полимикробных сообществах

Межклеточная коммуникация имеет решающее значение для регуляции роста бактерий, производства адгезина, формирования биопленок, экспрессии фактора вирулентности и метаболических взаимодействий, а также важное значение для создания многовидовых бактериальных сообществ, для содействия симбиозу и обеспечения бактерий дополнительной возможностью адаптации через глобальные генно-регуляторные сети [5, 7, 17]. При этом происходит обмен метаболитами, сигнальными молекулами, защитными соединениями между бактериями [18].

Межклеточная коммуникация осуществляется за счет видоспецифических сигнальных молекул. Например, CSP, продуцируемый *Streptococcus mutans*, участвует в изменении транскрипции генов и синтеза белков, участвующих в формировании биопленки, в развитии компетентности, в синтезе бактериоцинов, в аутолизе и обеспечении стрессоустойчивости *Streptococcus mutans*. Некоторые стрептококки могут инактивировать CSP и тем самым ингибировать образование биопленок *S. Mutans* [26]. AI-2 – универсальная сигнальная молекула, используемая грамположительными и грамотрицательными бактериями, служит в качестве модулятора в контроле бактериальной генной экспрессии. AI-2 регулирует бактериальную физиологическую активность и патогенетические механизмы, такие как реакции на стресс, свойства адгезии и образование биопленки при изменяющихся условиях окружающей среды [17, 26].

Стоит отметить, что биопленка – идеальная среда для генетического обмена. Так одним из механизмов повышения устойчивости клеток биопленки к противомикробным препаратам является поглощение генов резистентности путем горизонтального переноса этих генов. Предполагается, что высокая плотность клеток, повышенная генетическая компетентность и накопление мобильных генетических элементов, которые встречаются в биопленках, обеспечивают идеальный набор фак-

торов для эффективного горизонтального переноса генов. Кроме того, матрица обеспечивает стабильную физическую среду для клеточно-клеточного контакта, который необходим для некоторых механизмов передачи генов. Общим механизмом горизонтального переноса генов в биопленках является конъюгация плазмид [18]. Например, генетический перенос был продемонстрирован между *T. denticola* и ранними колонизаторами *Streptococcus Gordonii* [14]. Благодаря внутригеномным рекомбинациям микроорганизмы в составе биопленки способны адаптироваться к окружающей их среде в организме хозяина и избегать иммунного ответа путем, что способствует антигенной изменчивости и переключению генов вирулентности и имеет важное значение для выживания [14].

Среди трех бактерий красного комплекса *T. denticola* является единственным подвижным видом за счет наличия периплазмических жгутиков. Она перемещается к источнику пищи через биопленку, оставляя поры, по которым осуществляется поток питательных веществ в биопленку, а также другие бактерии могут воспользоваться существующими «проходами». Хемоаттрактанты для *T. denticola* – это глюкоза, сыворотки и альбумин. *T. denticola* потенциально может транспортировать прикрепленные к ней *P. gingivalis* [14, 17].

Также в биопленке существуют антагонистические взаимодействия, связанные с межвидовой конкуренцией. Производство антагонистических соединений, таких как бактериоцины, перекись водорода, органические кислоты, различные ферменты и высвобождение литических фагов – это лишь несколько примеров оружия, которое может дать микроорганизму конкурентное преимущество при колонизации и при конкуренции с другими микробами [26].

Развитие полимикробных биопленок в пространстве и времени

Биопленка представляет собой сложное динамическое микробное сообщество с высокой степенью структурной, химической и биологической разнородности, которое изменяется с течением времени. В пределах биопленки есть градиенты концентраций питательных веществ, сигнальные соединения и бактериальные отходы. Доля

аэробных бактерий выше на ранних стадиях развития бляшек и уменьшается с течением времени, в то время как в зрелом налете доля анаэробных бактерий возрастает. Микробная преемственность является преимуществом в развитии полимикробных биопленок, поскольку это позволяет более поздним колонизаторам колонизировать в уже сложившейся среде вместо того, чтобы пытаться изменить окружающую среду, стремясь выжить [5, 17]. Биопленки отличаются множественными клеточными слоями, причем бактериальные слои расположены по метаболизму и аэротолерантности [7]. Пространственная организация бактерий в полимикробной биопленке позволяет оптимально использовать местные ресурсы каждым видом, минимизируя потенциальный вред и увеличивая выгоду [5, 17]. Например, было показано, что *A. actinomycetemcomitans* располагается на таком оптимальном расстоянии от *S. Gordonii*, что избегает убийства перекисью водорода и в то же время извлекает выгоду из L-лактата, продуцируемого стрептококком *S. Gordonii* [17]. *T. denticola* и *P. gingivalis* производят питательные вещества, которые стимулируют рост друг друга *in vitro*, клеточные экстракты *T. forsythia* стимулируют рост *P. gingivalis* [27]. Предполагается также, что рост *T. forsythia* и *T. denticola* может изменить условия первоначальной среды и сделать их благоприятными для роста *P. gingivalis*, что позволяет ему быстро размножаться и вытеснить *T. forsythia* [9, 17, 27]. За счет подобных взаимодействий соотношение и количество пародонтопатогенов постоянно меняется.

По мере созревания биопленки непрерывное производство EPS на месте расширяет матрицу трехмерно, заключая в себе кластеры клеток и создавая мост от одного к другому, образуя сильно разделенную, но в то же время сплоченную структуру в каркасе трехмерной матрицы. Такая пространственная организация и неоднородности, сформированные синтезом EPS, могут объяснить обнаружение различных микробных кластеров, различающихся по размеру и составу, обнаруженных в биопленках ротовой полости человека [19]. В результате разные бактерии обнаруживаются в разных слоях поддесневой бляшки. *Tannerella* были найдены в промежуточном слое поддесневой бляшки,

P. gingivalis – в виде микроколоний в верхнем слое, а *Treponema* – также в верхнем слое [17].

Полимикробная синергия

Полимикробная синергия представляет собой явление, когда два или более видов бактерий совместно взаимодействуют для получения результата, который не достигается за счет отдельных видов [5, 14]. Такая полимикробная синергия может возникнуть из нескольких видов межвидовых взаимодействий, включая обеспечение субстрата для прикрепления и колонизации другого, перекрестное питание и координированный метаболизм сложных субстратов. Физические взаимодействия между микроорганизмами и диффузия растворимых факторов могут модулировать экспрессию генов вирулентности. Таким образом, существует взаимозависимость между членами сообщества, причем различные виды вносят свой вклад в дискретные наборы общих генов [3].

Синергетическая вирулентность членов красного комплекса (*P. gingivalis*, *T. denticola* и *T. forsythia*) в полимикробной инфекции была очевидна в исследованиях на животных моделях: введение прививочного материала с тремя пародонтопатогенами в равном соотношении (*P. gingivalis*, *T. denticola* и *T. forsythia*) приводит к более высокой степени резорбции кости, значительно усиливает поражение и значительно уменьшает дозу пародонтопатогенов, необходимую для появления тяжелых поражений по сравнению с монопрививками каждого из видов бактерий [5, 14, 17, 25]. Это согласуется с идеей, что *T. denticola* облегчает для *P. gingivalis* инвазию в ткани и усиливает повреждения, опосредованные ею [27].

Патогенный потенциал *T. forsythia* также усиливается в присутствии других бактерий, например, в присутствии *Fusobacterium nucleatum* или *P. gingivalis* при формировании абсцесса кожи у кроликов и мышей [12, 25, 27]. Адгезия и инвазивные способности *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* были значительно выше, когда они были объединены с *F. nucleatum*, чем поодиночке [28]. Смешанные инфекции *S. gordonii* и *P. gingivalis* приводят к увеличению потери альвеолярной кости по сравнению с действием одного *P. gingivalis*. *S. gordonii* рассматривается в этом контексте как вспомогательный патоген [3].

Таким образом, становится понятно, что ни один одиночный вид бактерий не является этиологическим для прогрессирования заболеваний пародонта, что именно комплексы микроорганизмов необходимы для инициирования процесса болезни. Учитывая тесную взаимосвязь каждого вида бактерий в зубном налете, синергетический патогенез неизбежно играет важную роль в прогрессировании заболеваний пародонта [5, 15, 17].

Метаболизм в биопленке

Воспаление, по-видимому, является важным фактором, стимулирующим рост микроорганизмов, ассоциированных с пародонтитом, через разрушение тканей, высвобождающих питательные вещества (например, деградированный коллаген, гем-содержащие соединения, источники аминокислот и железа). Эти питательные вещества могут быть перенесены с воспалительным экссудатом в десневую щель, что стимулирует рост субгингивальных протеолитических и асахаролитических бактерий с железопотребляющей способностью [3, 26, 29]. Способствовать ремоделированию микробиома полости рта от зубиотического сообщества к дисбиотическому может, по видимости, транспорт ионов калия и нитраты [3].

В многовидовых бактериальных сообществах бактерии полости рта обычно имеют метаболические и химические взаимодействия.

Сначала отдельные бактерии зависят от метаболической способности других видов получать доступ к необходимым питательным веществам. В дальнейшем в микробных сообществах развиваются сложные пищевые взаимосвязи, когда продукты метаболизма одного микроорганизма становятся основным источником питательных веществ для другого, что приводит к развитию пищевых цепочек или пищевых паутин. Эти пищевые цепи могут привести к полному и энергетически эффективному катаболизму сложных молекул хозяина до простейших конечных продуктов метаболизма (например, CO₂, CH₄, H₂S) [26].

Бактерии, живущие в сообществе, могут расширить возможности обмена веществ с помощью дополнительных метаболических путей или перекрестного поглощения промежуточных метаболических продуктов. Колонизация видов-пионеров играет важную роль,

обеспечивая новые поверхности связывания для последующих бактерий и модифицируя pH, уровень кислорода и доступность питательных веществ в нише, что создает благоприятные условия для роста их последователей [5]. В частности, стрептококки подвергают метаболизму углеводы из пищи или эндогенные слюнные гликопротеины, превращая их в лактат, ацетат и формиат, что значительно снижает pH микроокружения [3, 17]. А тесная связь между *T. denticola* и *P. gingivalis* в одной нише открывает возможности их метаболического синергизма, который заключается в увеличении выпуска метаболических субстратов, биосинтезе и перекрестных реакциях поглощения метаболических субстратов [5]. Так, например, *T. denticola* производит янтарную кислоту для *P. gingivalis*, а *P. gingivalis* производит изомаляновую кислоту, которая необходима для поддержания роста *T. denticola*. Кроме того, протеиназы и пептидазы *P. gingivalis* и *T. denticola* работают согласованно для деградации пептидов и аминокислот, которые затем могут быть легко использованы обоими патогенами. В результате эти протеолитические бактерии приобретают конкурентные преимущества в окружающей среде, которая обогащена протеинами хозяина из воспалительного экссудата, соединительной ткани и слюны [3, 17].

В результате метаболических процессов в окружающую среду высвобождаются цитотоксические конечные продукты, такие как аммиак, сероводород, жирные кислоты. Накопление этих цитотоксических веществ нарушает

постоянство гомеостаза тканей хозяина и иммунных реакций, что обостряет хроническое воспаление, связанное с пародонтитом. Также высокие уровни этих веществ меняют среду внутри биопленки, участвуя в конкурентном подавлении синантропных бактерий полости рта, что ведет к сохранению пародонтопатогенов, которые толерантны к сероводороду и щелочи. Эти процессы могут способствовать распространению *T. denticola* и *P. gingivalis* при одновременном снижении разнообразия поддесневой микробиоты зубного налета [13, 15, 17].

Метаболизм – это главный фактор, определяющий порядок колонизации в зависимости от метаболических путей в различных слоях биопленки, что приводит к функционально структурированному сообществу. В таком структурированном сообществе существует компромисс по совместному использованию ресурсов [26].

Таким образом, описание взаимодействий пародонтопатогенов в составе микробных комплексов обеспечивает более организованный подход к оценке вклада большого количества бактериальных видов на различных этапах прогрессирования заболеваний пародонта.

Инвазия микроорганизмов в эпителиальные и соединительные ткани

Как бактерии проникают через эпителий и достигают соединительной ткани десны до конца не ясно, но обычно обсуждаются следующие пути: межклеточный путь, внутриклеточный путь и травма.

Межклеточный путь осуществляется преимущественно подвижными видами, например, *Treponema* и *Campylobacter*. Так как соединительный эпителий находится в состоянии воспаления, то его клетки не плотно соединены между собой, чтобы облегчить путь десневому экссудату и миграцию нейтрофилов и моноцитов через десневой барьер. Предполагается, что этот межклеточный проход также используют подвижные бактерии. Кроме того, *Treponema* spp. и *P. gingivalis* продуцируют специфические гингипайны, которые могут разрушать эпителиальные соединительные белки [13].

Было замечено, что жизнеспособные и некератинизированные эпителиальные клетки содержат бактерии. Например, *T. forsythia*, *Prevotella intermedia* и *S. rectus* были идентифицированы внутри клеток эпителия десневой борозды *in vivo*, и появилась теория внутриклеточного распространения бактерий. Предполагается, что в этом процессе решающую роль играют фимбрии и происходит рецепторное взаимодействие между фимбриями и клетками-хозяевами [13].

Также бактерии выталкиваются в соединительную ткань во время травмы слизистой оболочки полости рта, манипуляций и гигиенических процедур (чистка зубов, использование зубной нити, зубочистки) и жевания. Гигиенисты или стоматологи способствуют распространению микроорганизмов в кровоток во время лечения (очистка, скейлинг, УЗ-обработка, зондирование, пародонтальная хирургия и удаление зубов) [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. F. A. Roberts, R. P. Darveau. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol* 2000. 2015;Oct;69(1):18-27. <https://doi.org/10.1111/prd.12087>.
2. A. P. V. Colombo, A. C. R. Tanner. The Role of Bacterial Biofilms in Dental Caries and Periodontal and Peri-implant Diseases: A Historical Perspective. *J Dent Res*. 2019;Apr;98(4):373-385. <https://doi.org/10.1177/0022034519830686>.
3. R. J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengalis. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;Dec;16(12):745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>.
4. A. S. Schaefer, G. M. Richter, M. Nothnagel et al. A 3' UTR transition within DEFB1 is associated with chronic and aggressive periodontitis. *Genes and Immunity*. 2010;11:45-54. <https://doi.org/10.1038/gene.2009.75>.
5. A. Mira, A. Simon-Soro, M. A. Curtis. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol*. 2017;Mar;44;Suppl18:S23-S38. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12671>.
6. A. B. Rajendra Santosh, O. E. Ogle, D. Williams, E. F. Woodbine. Epidemiology of Oral and Maxillofacial Infections. *Dent Clin North Am*. 2017;Apr;61(2):217-233. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.003>.
7. S. A. Mosaddad, E. Tahmasebi. Oral microbial biofilms: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;Nov;38(11):2005-2019. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03641-9>.
8. C. H. Stanley, L. Jeffrey. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: the «red complex», a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology* 2000. 2005;38:72-122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x>.
9. K. Y. How, K. P. Song. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Front Microbiol*. 2016;Feb;9:7:53. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053>.
10. B. Retamal-Valdes, M. C. Formiga. Does subgingival bacterial colonization differ between implants and teeth? A systematic review. *Braz Oral Res*. 2019;30;33(suppl1):e064. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0064>.
11. N. Silva, L. Abusleme. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(3):329-355. <https://doi.org/10.1590/1678-775720140259>.
12. W. Zhu, S.W. Lee. Surface interactions between two of the main periodontal pathogens: Porphyromonas gingivalis and Tannerella forsythia. *J Periodontal Implant Sci*. 2016;Feb;46(1):2-9. <https://doi.org/10.5051/jpis.2016.46.1.2>.
13. G. Dahlen, A. Basic. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Clin Med*. 2019;Aug;29;8(9). <https://doi.org/10.3390/jcm8091339>.
14. S. C. Holt, J. L. Ebersole. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: the «red complex», a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology* 2000. 2005;38:72-122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x>.

15. X. Xu, Z. Wang, X. Zhang. The human microbiota associated with overall health. *Crit Rev Biotechnol.* 2015;Mar;35(1):129-140. <https://doi.org/10.3109/07388551.2013.819485>.
16. E. M. Nowicki. Microbiota and Metatranscriptome Changes Accompanying the Onset of Gingivitis. *mBio.* 2018;Mar-Apr;9(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00575-18>.
17. H. M. Ng, L. X. Kin. Bacterial interactions in pathogenic subgingival plaque. *Microbial Pathogenesis.* 2016;May;94:60-69. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.10.022>.
18. H. C. Flemming, J. Wingender. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 2016;Aug;11;14(9):563-575. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>.
19. W. H. Bowen, R. A. Burne. Oral Biofilms: Pathogens, Matrix and Polymicrobial Interactions in Microenvironments. *Trends Microbiol.* 2018;Mar;26(3):229-242. <https://doi.org/10.1111/prd.12087>.
20. M. Costalonga, M. C. Herzberg. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology Letters.* 2014;162(2PtA):22-38. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017>.
21. B. M. Eley, S. M. Cox. Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens: characterization, molecular genetics, effects on host defenses and tissues and detection in gingival crevice fluid *Periodontology* 2000. 2003;31:105-124. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03107.x>.
22. J. L. Ebersole, D. 3rd Dawson. The periodontal war: microbes and immunity *Periodontology* 2000. 2017;75:52-115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>.
23. S. Tsuchida, M. Satoh. Ubiquitination in Periodontal Disease: A Review. *Int J Mol Sci.* 2017;Jul;18(7):1476. <https://doi.org/10.3390/ijms18071476>.
24. A. M. Frey, M. J. Satur. Characterization of *Porphyromonas gingivalis* sialidase and disruption of its role in host-pathogen interactions. *Microbiology.* 2019;Nov;165(11):1181-1197. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000851>.
25. A. Sharma. Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia* *Periodontology* 2000. 2010;54:106-116. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00332.x>.
26. P. D. Marsh, E. Zaura. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol.* 2017;Mar;44;Suppl18:S12-S22. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12679>.
27. H. S. Ong, O. Oettinger-Barak. Effect of azithromycin on a red complex polymicrobial biofilm. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1339579. <https://doi.org/10.1080/20002297.2017.1339579>.
28. Y. Li, H. Guo. Coinfection with *Fusobacterium nucleatum* can enhance the attachment and invasion of *Porphyromonas gingivalis* or *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* to human gingival epithelial cells. *Arch Oral Biol.* 2015;Sep;60(9):1387-1393. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.06.017>.
29. B. T. Rosier, P. D. Marsh, A. Mira. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res.* 2018;Apr;97(4):371-380. <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>.
30. M. Zarco, T. Vess, G. Ginsburg. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis.* 2012;18(2):109-120. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x>.
31. C. D. Long, G. C. Armitage. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *ISME J.* 2010;4(8):962. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.30>.
32. M. Wiernicka-Menkiszak, E. Dembowska. Localized Aggressive Periodontitis – Diagnostics, Epidemiology, Etiopathogenesis. *Dent Med Probl* 2012;49(4):567-575. <https://journals.indexcopernicus.com/search/article?articleId=542288>.
33. V. Meuric, S. Le Gall-David. Signature of Microbial Dysbiosis in Periodontitis. *Appl Environ Microbiol.* 2017;30;83(14). <https://doi.org/10.1128/AEM.00462-17>.
34. C. Y. Tang, T. Tan, K. Chen et al. Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis. *Journal of microbiology, immunology, and infection.* 2018;Apr;51(2):226-234. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.04.007>.
35. P. Wang, D. Duan, X. Zhou et al. Relationship between expression of human gingival beta-defensins and levels of periodontopathogens in subgingival plaque. *J Periodont Res.* 2015;50:113-122. <https://doi.org/10.1111/jre.12187>.
36. V. T. Dosseva-Panova, C. L. Popova, V. E. Panov. Subgingival microbial profile and production of proinflammatory cytokines in chronic periodontitis. *Folia medica.* 2014;56(3):152-160. <https://doi.org/10.2478/folmed-2014-0022>.
37. X. Yong, Y. Chen, R. Tao et al. Periodontopathogens and human b-defensin-2 expression in gingival crevicular fluid from patients with periodontal disease in Guangxi, China. *J Periodont Res.* 2015;Jun;50(3):403-410. <https://doi.org/10.1111/jre.12220>.
38. M. Asad, A. W. Abdul Aziz, R. P. Raman et al. Comparison of nonsurgical periodontal therapy with oral hygiene instruction population alone for chronic periodontitis. *J Oral Sci.* 2017;59(1):111-120. <https://doi.org/10.2334/josnusd.16-0298>.
39. K. Torrungruang, S. Jitpakdeebordin, O. Charatkulangkun et al. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola*/ *Prevotella intermedia* coinfection are associated with severe periodontitis in a Thai. *PLoS One.* 2015;Aug;27;10(8):e0136646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136646>.
40. U. Shet, H. K. Oh, H. J. Chung et al. Humoral immune responses to periodontal pathogens in the elderly. *J Periodontal Implant Sci.* 2015;Oct;45(5):178-183. <https://doi.org/10.5051/jpis.2015.45.5.178>.
41. M. M. Usin, S. M. Tabares, J. Menso et al. Generalized aggressive periodontitis: microbiological composition and clinical parameters in non-surgical therapy. *Acta Odontol. Latinoam.* 2016;Dec;29(3):255-226. <http://www.scielo.org.ar/pdf/aol/v29n3/v29n3a09.pdf>.
42. J. R. Collins, S. Chinae, R. J. Cuello et al. Subgingival microbiological profile of periodontitis patients in Dominican Republic. *Acta Odontol Latinoam.* 2019;Apr;1;32(1):36-43. <http://www.scielo.org.ar/pdf/aol/v32n1/v32n1a06.pdf>.

Полный список литературы находится в редакции

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила/Article received 03.12.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Слажнева Екатерина Сергеевна, очный аспирант кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

E-mail: katushkor@mail.ru

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

Slazhneva Ekaterina S., Post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Тихомирова Екатерина Александровна, очный аспирант кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

E-mail: lukaly1990@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-9661>

Tihomirova Ekaterina A., Post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Российской пародонтологической ассоциации, Москва, Российская Федерация

atrushkevichv@mail.ru

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

Атрушкевич Victoria G., DSc, professor of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vice-President of RPA, Moscow, Russian Federation