

# ИЗМЕНЕНИЯ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА ПРИ УТРАТЕ ЗУБОВ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

Мальшев М.Е.<sup>1,2</sup>, Керимханов К.А.<sup>3</sup>, Иорданишвили А.К.<sup>4</sup>,  
Бумай А.О.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Стоматологическая клиника ООО «Арт Класс» СК», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** У людей пожилого и старческого возраста встречается частичная или полная утрата зубов, основной причиной которой является хронический генерализованный пародонтит. При этом влияние присутствия/отсутствия зубов и сохраняющегося при их существовании пародонта, как фактора баланса в ротовой полости, в том числе и местного иммунитета слизистых оболочек, практически не освещается в литературе. В исследовании изучено изменение местного иммунитета полости рта при утрате естественных зубов. Под наблюдением находилось 45 человек пожилого возраста, которые были разделены на 3 группы исследования (без воспалительной патологии пародонта (1), с пародонтизом (2) и хроническими периапикальными воспалительными процессами при отсутствии воспаления в тканях пародонта (3)). С целью санации полости рта, перед предстоящим зубным протезированием, пациентам 2-й и 3-й групп исследования было выполнено удаление всех зубов на верхней и нижней челюстях. Показатели местного иммунитета полости рта в слюнной жидкости пациентов оценивали перед хирургической санацией полости рта (до удаления зубов) и спустя 30-35 суток после удаления последнего зуба. Исследовали содержание в слюне секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и провоспалительных (интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )) и противовоспалительных (рецепторного антагониста интерлейкина-1 (RAIL), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10)), а также содержания в слюне противомикробных пептидов (кателицидина LL-37 и альфа-дефензинов 1-3 (HNP1-3)). Установлено, что развитие воспаления при тяжелых воспалительных заболеваниях пародонта, в частности хроническом генерализованном пародонтите, приводящем к необходимости удаления зубов для санации полости рта, характеризуется функциональной недостаточностью секреторного иммунитета слизистых ротовой полости, связанной со снижением секреции секреторного иммуноглобулина А и противомикробных пептидов нейтрофильного происхождения, а также сдвигом цитокинового баланса в слюне

## Адрес для переписки:

Мальшев Михаил Евгеньевич  
ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»  
192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3.  
Тел.: 8 (812) 384-46-68.  
Факс: 8 (812) 384-46-46.  
E-mail: malyshev1972@yandex.ru

## Address for correspondence:

Mikhail E. Malyshev  
St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute  
of Emergency Medicine  
192242, Russian Federation, St. Petersburg,  
Budapeshtskaya str., 3.  
Phone: +7 (812) 384-46-68.  
Fax: +7 (812) 384-46-46.  
E-mail: malyshev1972@yandex.ru

## Образец цитирования:

М.Е. Мальшев, К.А. Керимханов, А.К. Иорданишвили, А.О. Бумай «Изменения мукозального иммунитета полости рта при утрате зубов у больных с заболеваниями пародонта» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 1. С. 7-16.  
doi: 10.46235/1028-7221-1151-CIM

© Мальшев М.Е. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

M.E. Malyshev, C.A. Kerimkhanov, A.K. Iordanishvili, A.O. Bumai "Changes in mucosal immunity of oral cavity upon tooth loss in patients with periodontal diseases", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 1, pp. 7-16.  
doi: 10.46235/1028-7221-1151-CIM

© Malyshev M.E. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.46235/1028-7221-1151-CIM

в сторону повышения продукции провоспалительных цитокинов. Удаление зубов как первопричины воспаления и основы поддержания биопленки дисбиотического микробиома приводит к устранению воспаления и восстановлению иммунного баланса в ротовой полости.

*Ключевые слова:* секреторный иммунитет, утрата зубов, заболевания пародонта, слюна, иммуноглобулин, цитокины, антимикробные белки

## CHANGES IN MUCOSAL IMMUNITY OF ORAL CAVITY UPON TOOTH LOSS IN PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASES

Malyshev M.E.<sup>a, b</sup>, Kerimkhanov C.A.<sup>c</sup>, Iordanishvili A.K.<sup>d</sup>, Bumai A.O.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Dental Clinic "Art Class" SK" LLC, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Partial or complete loss of teeth occurs in elderly and senile people, caused, mainly, by chronic generalized periodontitis. At the same time, the impact of presence or absence of persisting teeth and periodontium, is practically not covered in the literature as a factor of balance in the oral cavity, including local immunity of the mucous membranes. Our work concerned the changes in local immunity of the oral cavity occurring with the loss of natural teeth. We have observed 45 elderly people who were divided into 3 study groups, i.e., without inflammatory periodontal pathology (1), with periodontitis (2) and with chronic periapical inflammatory processes in the absence of periodontal inflammation (3). In order to sanitize oral cavity before the upcoming dental prosthetics, the patients of study groups 2 and 3 underwent extraction of all teeth in the upper and lower jaws. Indices of local immunity of the oral cavity in the salivary fluid of patients were assessed before surgical sanitation of the oral cavity (before the teeth extraction) and 30-35 days after removal of the last tooth. We have measured the salivary levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) as well as pro-inflammatory cytokines, i.e., interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), and anti-inflammatory cytokines, e.g., receptor antagonist of interleukin-1 (RAIL), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10)), as well as contents of antimicrobial peptides in saliva (catelicidin LL-37 and alphadefensins 1-3 (HNPI-3)). We have found that the development of inflammation in severe inflammatory periodontal diseases, in particular, chronic generalized periodontitis requiring tooth extraction for oral cavity sanitation is characterized by functional insufficiency of secretory immunity of the oral mucosa associated with decreased secretion of secretory immunoglobulin A and antimicrobial peptides of neutrophilic origin, as well as a shift in the salivary cytokine balance towards increased production of pro-inflammatory cytokines. Removal of teeth, as the main source of inflammation and the basis for maintenance of dysbiotic microbiome biofilm leads to elimination of inflammation and the restoration of immune balance in the oral cavity.

*Keywords:* secretory immunity, tooth loss, parodontal diseases, saliva, immunoglobulin, cytokines, antimicrobial proteins

### Введение

С возрастом люди теряют естественные зубы в следствии основных стоматологических заболеваний. У людей пожилого и старческого возраста встречается частичная или полная утрата зубов, основной причиной которой является хронический генерализованный пародонтит (ХГП) [2]. В настоящее время заболевания пародонта, особенно ХГП, представляют собой растущую проблему общественного здравоохранения, от которой страдают около 750 миллионов человек во всем мире [16]. Ожидается, что бремя ХГП будет продолжать расти по мере старения населения мира [5, 21]. Воспалительные заболевания пародонта

предотвратимы и обратимы на ранних стадиях, но могут прогрессировать до тяжелых форм ХГП, отличающихся выраженной воспалительной резорбцией костной ткани альвеолярных отростков (частей) челюстей и разрушением связочного аппарата, поддерживающих зуб [3]. Причина воспалительных заболеваний пародонта сводится к бактериальному воздействию на ткани пародонта при многочисленных факторах риска, включая курение, нездоровое питание (например, западную диету с высоким содержанием сахара и насыщенных жиров), плохую гигиену полости рта, гормональные изменения, стресс, различные лекарства и плохо управляемые сопутствующие заболевания (например, сахарный

диабет 2-го типа), в то время как немодифицируемые факторы риска включают возраст, пол и генетику [1, 18]. Заболевания пародонта, если их не лечить, могут иметь местные и/или системные последствия, приводя к ухудшению состояния полости рта и системного здоровья и качества жизни. Основная связь хронических воспалительных заболеваний пародонта с другими хроническими системными заболеваниями, вероятно, связана с различными патогенетическими механизмами влияния одонтогенной инфекции на организм человека [3], в том числе с распространением пародонтопатогенов в кровоток, высвобождением эндотоксинов и связанной с этим несбалансированной воспалительной реакцией на пародонтопатогены. Возникающий в результате избыток оральных патогенов может вызвать воспаление хозяина и иммунную дисрегуляцию либо непосредственно через бактериемию/эндотоксемию/пиофагию, либо через системную диффузию медиаторов воспаления, или косвенно, путем изменения микробного состава кишечника [7, 9].

В основном исследовании были сосредоточены на дисбактериозе микробиома полости рта как на возможном патофизиологическом механизме, связывающем заболевания пародонта и потерю зубов. Дисбиотический микробиом полости рта может вызывать локальное и системное воспаление в связи с нарушениями иммунной регуляции [4]. При этом влияние присутствия/отсутствия зубов и сохраняющегося при их существовании пародонта, как фактора баланса в ротовой полости, в том числе и местного иммунитета слизистых оболочек, практически не освещается в литературе.

**Цель работы** — изучить изменения местного иммунитета полости рта при утрате естественных зубов у пациентов с заболеваниями пародонта.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 45 (13 мужчин и 32 женщины) чел. в возрасте от 61 до 74 лет, которые были разделены на 3 группы исследования. У всех пациентов в полости рта отсутствовали пломбы и зубные протезы, гигиена полости рта была удовлетворительной.

В 1-й контрольной группе (15 чел., 4 мужчины и 11 женщин) стоматологический статус характеризовался частичной потерей естественных зубов. Воспалительная патология пародонта и слизистой оболочки полости рта у них не определялась, т. е. имел место дистрофический процесс в тканях пародонта (пародонтоз) или редуцированный пародонт (пародонт после лечения).

Во 2-й группе (15 чел., 5 мужчин и 10 женщин) пациенты при частичной утрате зубов на обеих

челюстях страдали ХГП тяжелой степени. С целью санации полости рта, перед предстоящим зубным протезированием, им было показано удаление всех зубов на верхней и нижней челюстях.

В 3-й группе (15 чел., 4 мужчин и 11 женщин) пациенты при частичной утрате зубов на обеих челюстях страдали хроническими периапикальными воспалительными процессами (хронический гранулематозный периодонтит, хронический гранулирующий периодонтит) при отсутствии острого, хронического или обострения хронического воспалительного процесса в тканях пародонта. У них было отмечено дистрофическое течение патологии пародонта (пародонтоз) или состояние пародонта после комплексного лечения ХГП (редуцированный пародонт). Для санации полости рта перед стоматологическим ортопедическим лечением пациентам этой группы исследования также было показано удаление всех зубов на верхней и нижней челюстях.

Показатели местного иммунитета полости рта в слюнной жидкости пациентов оценивали перед хирургической санацией полости рта (до удаления зубов) и спустя 30–35 суток после удаления последнего зуба, т. е. при полной потере зубов на верхней и нижней челюстях.

Забор нестимулированной слюны проводили утром с 9:00 до 10:00. Для этого в течение последующих 10–15 минут больной собирал слюну в сухую пробирку в количестве около 7 мл. Содержание в слюне секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и провоспалительных (интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )) и противовоспалительных (рецепторного антагониста интерлейкина-1 (RAIL), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-10 (IL-10)) цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Оценку содержания в слюне противомикробных пептидов (кателицидина LL-37 и альфа-дефензинов-1–3 (HNP1–3)) проводили с помощью ИФА-наборов фирмы Hycult biotech (Нидерланды).

Статистическую обработку проводили с применением программы Statistica for Windows версии 7.0. Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни при отличии от нормального распределения показателей. Проверку на нормальность распределения оценивали при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для статистического сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона  $\chi^2$  с учетом поправки Мантеля–Хензеля на правдоподобие. Для всех критериев и тестов критический уровень значи-

мости принимался равным 5%, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты исследования показали, что удаление зубов приводило к существенным изменениям показателей секреторного иммунитета полости рта. Местный ответ антител в ротовой полости зависит как от системного (IgG), так и от иммунитета слизистых оболочек (секреторный IgA, sIgA). IgG в ротовой полости главным образом происходит из кровообращения путем пассивной утечки через эпителий десневой борозды или пародонтального кармана, в то время как sIgA продуцируется локально в слюнных железах активированными В-клетками, которые мигрировали из лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистой оболочкой (MALT). Изменение количества sIgA в смешанной слюне позволяет

определить состояние местного иммунитета полости рта, также контролировать динамику лечения [6].

Уровень секреторного IgA в слюнной жидкости пациентов с как с пародонтитом (0,88 (0,78-1,06) г/л), так и с периодонтитом (0,91 (0,80-1,14) г/л), был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у контрольной группы (1,71 (1,23-2,14) г/л). Через месяц после удаления зубов наблюдали тенденцию к повышению показателей sIgA в обеих опытных группах (2-я группа – (1,15 (0,98-1,29) г/л), 3-я группа – (1,12 (0,93-1,19) г/л), при этом оставаясь достоверно ниже показателей контрольной группы.

Развитие воспаления при заболеваниях пародонта ассоциировано с изменениями уровня цитокинов в слюне пациентов. Дисбаланс в системе цитокинов может привести к развитию неэффективного воспаления и недостаточности регенеративных процессов. Результаты исследования

**ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОВосПалИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЛЮНЕ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА ДО И ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ, n (ЧЕЛ.)**

TABLE 1. CONCENTRATION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN SALIVA IN PATIENTS WITH DENTURE STOMATITIS, n (PEOPLE)

Группы Groups	IL-1 $\beta$ (пг/мл) IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IL-6 (пг/мл) IL-6 (pg/mL)	IL-8 (пг/мл) IL-8 (pg/mL)	TNF $\alpha$ (пг/мл) TNF $\alpha$ (pg/mL)
<b>№ 1. Контрольная</b> No. 1. Control n = 15	15,3 (10,5-19,1)	17,5 (11,5-22,5)	413 (190-536)	18,6 (14,3-21,8)
<b>№ 2. С пародонтитом (до удаления зубов)</b> No. 2. With periodontitis (before tooth extraction) n = 15	35,6 (21,9-42,3)*	65,7 (42,5-79,4)*	815 (550-1017)*	41,8 (25,9-56,5)*
<b>№ 2. С пародонтитом (после удаления зубов, через 1 мес.)</b> No. 2. With periodontitis (after tooth extraction, after 1 month) n = 15	26,9 (17,4-32,3)* <sup>1</sup>	21,9 (15,7-29,4) <sup>1</sup>	408 (250-516) <sup>1</sup>	21,8 (15,4-26,5) <sup>1</sup>
<b>№ 3. С периодонтитом (до удаления зубов)</b> No. 3. With periodontitis (before tooth extraction) n = 15	25,1 (19,5-31,0)*	27,4 (17,5-34,3)	615 (415-850)*	20,6 (17,2-22,4)
<b>№ 3. С периодонтитом (после удаления зубов, через 1 мес.)</b> No. 3. With periodontitis (after tooth extraction, after 1 month) n = 15	16,9 (10,5-19,3) <sup>1,2</sup>	18,9 (12,5-21,5)	358 (150-516) <sup>1</sup>	18,8 (13,8-20,5)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  достоверно по сравнению с контрольной группой по U-критерию Манна–Уитни. <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  достоверно по сравнению с пациентами до лечения. <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  достоверно по сравнению с группой 2.

Note. \*,  $p < 0.05$  significantly compared to the control group according to the Mann–Whitney U test. <sup>1</sup>,  $p < 0.05$  is significant compared to patients before treatment. <sup>2</sup>,  $p < 0.05$  is significant compared to group 2.

концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) в слюне пациентов приведены в таблице 1.

IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-6 являются основными медиаторами развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа в ответ на внедрение патогена. IL-8 считается основным хемоаттрактантом нейтрофильных гранулоцитов к очагу воспаления. Мы наблюдали достоверное повышение всех провоспалительных цитокинов в группе с пародонтитом по сравнению с контрольной группой, тогда как у пациентов с периодонтитом отмечалось повышение только IL-1 $\beta$  и IL-8. Через 1 месяц после удаления зубов уровни провоспалительных цитокинов в обеих контрольных группах снижались до уровня контроля, кроме IL-1 $\beta$ , который оставался достоверно выше ( $p < 0,05$ ) у пациентов с пародонтитом по сравнению с контролем.

Содержание противовоспалительных цитокинов (RAIL, IL-4, IL-10) приведены в таблице 2.

В исследовании было отмечено достоверной разницы между группами больных по содержанию в слюне рецепторного антагониста IL-1, а также IL-4. Тогда как, уровень в слюне основного противовоспалительного цитокина (IL-10) был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в обеих опытных группах по сравнению с контрольной до удаления зубов. После удаления зубов мы наблюдали снижение уровня IL-10 в слюне больных с заболеваниями пародонта обеих групп до уровня контроля.

Для оценки антимикробного потенциала слюны у пожилых пациентов с заболеваниями пародонта был выбран ряд противомикробных пептидов, которые обычно связаны с полостью рта (табл. 3).

**ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА ДО И ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ, n (ЧЕЛ.)**

TABLE 2. CONCENTRATION OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN SALIVA IN PATIENTS WITH DENTURE STOMATITIS, n (PEOPLE)

Группы Groups	RAIL (нг/мл) RAIL (pg/mL)	IL-4 (нг/мл) IL-4 (pg/mL)	IL-10 (нг/мл) IL-10 (pg/mL)
<b>№ 1. Контрольная</b> No. 1. Control n = 15	2,7 (1,4-3,1)	6,5 (5,5-10,3)	14,6 (9,9-18,1)
<b>№2. С пародонтитом (до удаления зубов)</b> No. 2. With periodontitis (before tooth extraction) n = 15	2,5 (1,4-3,3)	7,5 (5,5-12,3)	26,9 (18,8-33,1)*
<b>№ 2. С пародонтитом (после удаления зубов, через 1 мес.)</b> No. 2. With periodontitis (after tooth extraction, after 1 month) n = 15	2,4 (1,5-3,1)	8,9 (6,7-10,2)	17,5 (12,4-22,5)
<b>№ 3. С периодонтитом (до удаления зубов)</b> No. 3. With periodontitis (before tooth extraction) n = 15	3,5 (2,1-3,9)	7,9 (6,3-10,1)	21,8 (17,9-24,2)*
<b>№ 3. С периодонтитом (после удаления зубов, через 1 мес.)</b> No. 3. With periodontitis (after tooth extraction, after 1 month) n = 15	2,9 (1,5-3,4)	8,1 (6,9-9,8)	17,0 (13,1-20,5)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  достоверно по сравнению с контрольной группой по U-критерию Манна–Уитни.

Note. \*,  $p < 0.05$  significantly compared to the control group according to the Mann–Whitney U test.

**ТАБЛИЦА 3. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОТИВОВОМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В СЛЮНЕ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА ДО И ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ЗУБОВ, n (ЧЕЛ.)**

TABLE 3. CONCENTRATION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN SALIVA IN PATIENTS WITH DENTURE STOMATITIS, n (PEOPLE)

Группы Groups	Кателицидин LL-37 (нг/мл) Cathelicidin LL-37 (ng/mL)	HNP 1-3 (нг/мл) HNP 1-3 (ng/mL)
<b>№ 1. Контрольная</b> No. 1. Control n = 15	31,5 (19,7-42,4)	30,6 (19,9-38,2)
<b>№ 2. С пародонтитом (до удаления зубов)</b> No. 2. With periodontitis (before tooth extraction) n = 15	51,5 (37,7-70,8)*	17,5 (13,1-22,1)*
<b>№ 2. С пародонтитом (после удаления зубов, через 1 мес.)</b> No. 2. With periodontitis (after tooth extraction, after 1 month) n = 15	40,5 (31,5-52,9)	31,2 (22,2-43,4)
<b>№ 3. С периодонтитом (до удаления зубов)</b> No. 3. With periodontitis (before tooth extraction) n = 15	52,2 (40,7-63,4)*	28,7 (19,2-35,4)
<b>№ 3. С периодонтитом (после удаления зубов, через 1 мес.)</b> No. 3. With periodontitis (after tooth extraction, after 1 month) n = 15	43,4 (32,5-58,4)	29,1 (18,2-34,5)

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

Кателицидин LL-37 показал значительно повышенные уровни у пациентов с заболеваниями пародонта до удаления зубов ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что содержание альфа-дефензинов 1-3 (HNP 1-3) в группе с пародонтитом было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Удаление зубов привело к нормализации показателей противомикробных пептидов в слюне.

## Обсуждение

Полость рта является домом для примерно 700 видов бактерий, которые вместе составляют микробиом полости рта. Микробиом полости рта состоит из уникальной и разнообразной экосистемы микробных организмов, которые метаболически и физически взаимодействуют. Такие взаимодействия приводят к формированию сложных сообществ биопленок, в которых физико-химические градиенты создают отдельные ниши для микроорганизмов с различными

метаболическими потребностями [23]. Когда сложная экосистема биопленки ротовой полости нарушается, возникает микробный дисбактериоз [19]. Это нарушение динамики микробного сообщества играет важную роль в этиологии гингивита, его прогрессировании и развитии ХГП. Последний также характеризуется нарушением иммунной регуляции и воспалением, а также повышенной представленностью пародонтальных патогенов, которые двунаправленно способствуют друг другу и вместе вызывают разрушение опорных структур зуба, включая периодонтальную связку (PDL) и альвеолярную кость [11]. Продолжающееся накопление над- и поддесневых сообществ полимикробных биопленок вызывает стойкий иммунный ответ хозяина в периодонте [17]. Этот воспалительный процесс можно обратить вспять, если удалить микробную биопленку, а воспаление ограничить поражением эпителия десны и соединительной ткани. Однако воспалительный процесс ста-

новится необратимым, если накопление биопленки сохраняется и приводит к поражению более глубоких тканей пародонта, например, к углублению десневой борозды, разрушению PDL (периодонтальной циркулярной связки) и утрате альвеолярной кости, после чего заболевание прогрессирует от гингивита до пародонтита. Можно предположить, что удаление зуба, как основы биопленки дисбиотического микробиома и причины хронического пародонтального очага инфекции, должно привести к снижению воспаления и восстановления иммунного баланса в ротовой полости.

Ведущая роль в системе местного иммунитета слизистых отводится секреторному IgA, основным источником которого являются околоушные железы. sIgA образуется при взаимодействии плазматических клеток, синтезирующих IgA, и секреторного компонента, синтез которого осуществляют эпителиальные клетки протоков слюнных желез. Дефицит sIgA в секретах обуславливает склонность к часто повторяющимся воспалительным процессам, поэтому определение концентрации sIgA в слюне является важным тестом, характеризующим состояние местного иммунитета полости рта [8]. В нашем исследовании снижение концентрации секреторного IgA в слюнной жидкости наблюдали у пациентов как с пародонтитом, так и с периодонтитом. При этом удаление зубов способствовало восстановлению нормальных показателей sIgA в слюне в обеих опытных групп.

Распознавание пародонтопатогенов иммунокомпетентными клетками приводит к активации провоспалительного ответа в полости рта. Основные провоспалительные цитокины (TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ), продуцируемые клетками моноцитарного ряда, активируют острую воспалительную реакцию хозяина, способствуют повышению экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, а кроме того, способствуют разрушению тканей пародонта, активируя остеокласты, ответственные за резорбцию кости. В нашем исследовании нами отмечено повышение уровня IL-1 $\beta$  у больных с заболеваниями пародонта и периодонта, тогда как концентрация TNF $\alpha$  отмечалась только в группе с пародонтитом. Присутствие патогенов в пародонтальном кармане вызывает секрецию хемокинов эпителиальными клетками, которые привлекают нейтрофилы из системного кровотока в эпителий соединения [12]. IL-8 является основным хемоаттрак-

тантом для нейтрофилов к очагу воспаления, впоследствии индуцируя нейтрофил-зависимую защиту слизистой оболочки против пародонтопатогенов. В нашем исследовании, уровни IL-8 у больных с заболеваниями пародонта до удаления зубов были достоверно выше, чем в группе сравнения. Защитные протеолитические ферменты нейтрофилов разрушают эпителий, тем самым способствуя инвазии патогенов глубже в эпителиальные ткани и в собственную пластинку, усиливая разрушение тканей и резорбцию кости. Нейтрофилы считаются важными противогрибковыми клетками; они рано попадают в очаги инфекции и способны уничтожить патоген как за счет фагоцитоза, так и за счет продукции активных форм кислорода. Более того, среди иммунологических изменений, наблюдаемых при старении, нейтрофилы становятся функционально неполноценными, особенно при заражении инфекционными агентами [15]. Кроме того, считается, что разрушение тканей при ХГП обусловлено экспансией клеток Th17 в зависимости от интерлейкинов IL-6 и IL-23 из-за изменений в структуре микробного сообщества [10]. Уровень IL-6 в нашем исследовании у больных с пародонтитом был достоверно выше, чем в контрольной группе и группе с периодонтитами.

Также у больных с заболеваниями пародонта выявлено достоверное повышение в слюне основного противовоспалительного цитокина – IL-10 ( $p < 0,05$ ). Этот цитокин может регулировать разрушение тканей. В частности, установлено, что прогрессирование экспериментальных заболеваний пародонта связано с экспрессией цитокинов врожденного иммунитета: IL-10 был связан с повышенной экспрессией тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП-1, ТИМП-2 и ТИМП-3) и остеопротегерина (OPG), а также со сниженной экспрессией матриксных металлопротеиназ (MMPs) и рецепторного активатора лиганда ядерного фактора карраВ (RANKL) [14].

Удаление зубов привело к нормализации цитокинового баланса, снижению как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, и, в конечном итоге, к снижению воспаления.

Слюнная жидкость содержит несколько типов антимикробных пептидов, включая гистатины, дефенсины и кателицидин. Через эпителий десневой борозды или пародонтального кармана нейтрофилы мигрируют в пародонт. Нейтрофи-

лы составляют большинство иммунных клеток, представленных в десневой щели в норме, составляя 95% лейкоцитов [22].

Противомикробные пептиды — это катионные пептиды с широким спектром антимикробной активности. Дефенсины и кателицидин LL-37 относятся к ключевым компонентам антимикробной защиты слизистой оболочки. LL-37 является единственным представителем семейства антимикробных пептидов кателицидинов у человека. Нейтрофилы и эпителиальные клетки синтезируют и секретируют белок hCAP18, который является проформой LL-37 [20]. Слюнный LL-37 может происходить из больших слюнных желез, но также может происходить из эпителиальных клеток ротовой полости и/или из нейтрофилов тканей десны и жидкости десневой борозды. hCAP18 процессируется до LL-37 во внеклеточной реакции, катализируемой сериновой протеазой-3 или калликреином-5, для нейтрофилов и эпителиальных клеток соответственно. Дефенсины делятся на подсемейства  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефенсинов. Четыре типа  $\alpha$ -дефенсинов [нейтрофильный пептид человека (HNP) 1-4] обнаруживаются преимущественно в нейтрофилах [13], тогда как  $\beta$ -дефенсины человека (hBD) в основном продуцируются эпителиальными клетками.

В нашем исследовании также отмечено повышение уровня кателицидина LL-37 в слюне больных с заболеваниями пародонта до удаления зубов. LL-37 проявляет активность как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий, включая многие оральные патогены. Пептид проявляет свою противомикробную активность посредством различных механизмов. Важно отметить, что LL-37 не только

проявляет антибактериальную активность, но также модулирует защиту хозяина и врожденную иммунную систему [20]. При этом концентрация альфа-дефензинов (HNP 1-3) у больных с пародонтитом была достоверно ниже показателей других групп больных. Вероятно, низкие уровни содержания альфа-дефензинов могут свидетельствовать о снижении функциональной активности нейтрофилов у пожилых людей с пародонтитом, что может привести к более высокой восприимчивости к пародонтопатогенам. При этом удаление зубов у больных с заболеваниями пародонта привело к снижению уровня LL-37 и восстановлению концентрации HNP 1-3 в слюне у больных основных групп исследования, т. е. 2 и 3.

## Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что развитие воспаления при тяжелых воспалительных заболеваниях пародонта, в частности ХГП, приводящем к необходимости удаления зубов для санации полости рта, характеризуется функциональной недостаточностью секреторного иммунитета слизистых ротовой полости, связанной со снижением секреции секреторного иммуноглобулина А и противомикробных пептидов нейтрофильного происхождения, а также сдвигом цитокинового баланса в слюне в сторону повышения продукции провоспалительных цитокинов. Удаление зубов, как первопричины воспаления и основы поддержания биопленки дисбиотического микробиома, приводит к устранению воспаления и восстановлению иммунного баланса в ротовой полости.

## Список литературы / References

1. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. М.: МИА, 2022. 416 с. [Grudyanov A.I. Periodontal diseases. Moscow: MIA, 2022. 416 p. (In Russ.)]
2. Иорданишвили А.К. Гериатрическая стоматология. СПб.: Человек, 2019. 348 с. [Iordanishvili A.K. Geriatric dentistry. St. Petersburg: Chelovek, 2019. 348 p. (In Russ.)]
3. Иорданишвили А.К. Пародонтология. СПб.: Человек, 2020. 220 с. [Iordanishvili A.K. Periodontology. St. Petersburg: Chelovek, 2020. 220 p. (In Russ.)]
4. Керимханов К.А., Мальшев М.Е., Иорданишвили А.К. Особенности микробиоты и мукозального иммунитета при пользовании съемными зубными протезами // Институт стоматологии, 2022. Т. 94, № 1. С. 25-27. [Kerimkhanov K.A., Malyshev M.E., Iordanishvili A.K. Features of microbiota and mucosal immunity when using removable dentures. *Institut stomatologii = Institute of Dentistry*, 2022, Vol. 94, no. 1, pp. 25-27. (In Russ.)]



5. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта // Пародонтология, 2017. № 2. С. 13-15. [Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Longevity: remarks to the pathology of the teeth and periodontal. *Parodontologia = Periodontology*, 2017, no. 2, pp. 13-15. (In Russ.)]
6. Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей // Кубанский научный вестник, 2015. Т. 150, № 1. С. 74-79. [Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K., Malyshev M.E. Age characteristics of immunological parameters of saliva in adults. *Kubanskiy nauchnyy vestnik = Kuban Scientific Bulletin*, 2015, Vol. 150, no. 1, pp. 74-79. (In Russ.)]
7. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К. Иммунные показатели слюны у лиц разного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Успехи геронтологии, 2015. Т. 28, № 2. С. 294-298. [Malyshev M.E., Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K. Immune parameters of saliva in persons of different age residing in St. Petersburg and Leningrad region. *Uspekhi Gerontologii = Advances in Gerontology*, 2015, Vol. 28, no. 2, pp. 294-298. (In Russ.)]
8. Малышев М.Е., Лобейко В.В., Иорданишвили А.К., Малышев М.Е. Показатели секреторного иммунитета слюны у пациентов с различными заболеваниями слюнных желез // Курский научно-практический вестник. Человек и его здоровье, 2015. № 1. С. 40-47. [Malyshev M.E., Lobeyko V.V., Iordanishvili A.K., Malyshev M.E. Indicators of secretory immunity of saliva in patients with various diseases of the salivary glands. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik. Chelovek i ego zdorovyе = Kursk Scientific and Practical Bulletin. Man and his Health*, 2015, Vol. 1, pp. 40-47. (In Russ.)]
9. Cardoso E.M., Reis C., Manzanares-Céspedes M.C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad. Med.*, 2018, Vol. 130, pp. 98-104.
10. Dutzan N., Kajikawa T., Abusleme L., Greenwell-Wild T., Zuazo C.E., Ikeuchi T., Brenchley L., Abe T., Hurabielle C., Martin D., Morell R.J., Freeman A.F., Lazarevic V., Trinchieri G., Diaz P.I., Holland S.M., Belkaid Y., Hajishengallis G., Moutsopoulos N.M. A dysbiotic microbiome triggers T<sub>H</sub>17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Sci. Transl. Med.*, 2018, Vol. 10, no. 463, eaat0797. doi: 10.1126/scitranslmed.aat0797.
11. Ebersole J.L., Dawson D.R., Morford L.A., Peyyala R., Miller C.S., González O.A. Periodontal disease immunology: 'Double indemnity' in protecting the host. *Periodontol.* 2000, 2013, Vol. 62, no. 1, pp. 163-202.
12. Fujita T., Yoshimoto T., Kajiya M., Ouhara K., Matsuda S., Takemura T., Akutagawa K., Takeda K., Mizuno N., Kurihara H. Regulation of Defensive Function on Gingival Epithelial Cells Can Prevent Periodontal Disease. *Jpn Dent. Sci. Rev.*, 2018; Vol. 54, no. 2, pp. 66-75.
13. Ganz T., Selsted M.E., Szklarek D., Harwig S.S., Daher K., Bainton D.F., Lehrer R.I. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J. Clin. Invest.*, 1985, Vol. 76, no. 4, pp. 1427-1435.
14. Garlet G.P., Cardoso C.R., Silva T.A., Ferreira B.R., Avila-Campos M.J., Cunha F.Q. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2006, Vol. 21, no. 1, pp. 12-20
15. Gasparoto T.H., Vieira N.A., Porto V.C., Campanelli A.P., Lara V.S. Ageing exacerbates damage of systemic and salivary neutrophils from patients presenting Candida-related denture stomatitis. *Immun. Ageing*, 2009, Vol. 6, 3. doi:10.1186/1742-4933-6-3.
16. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2016. *Lancet*, 2017, Vol. 390, no. 10100, pp. 1211-1259.
17. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol. Oral Microbiol.*, 2014, Vol. 29, no. 6, pp. 248-257.
18. Hajishengallis G., Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat. Rev. Immunol.*, 2021, Vol. 21, no. 7, pp. 426-440.
19. Hajishengallis G., Lamont R.J. Beyond the red complex and into more complexity: The Polymicrobial Synergy and Dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol. Oral Microbiol.*, 2012, Vol. 27, no. 6, pp. 409-419.
20. Hancock R.E.W., Haney E.F., Gill E.E. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 16, no. 5, pp. 321-334.
21. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Alhareky M., Gaffar B., Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *Sci. World J.*, 2020, 2146160. doi: 10.1155/2020/2146160.

22. Rijkschroeff P., Jansen I.D.C., van der Weijden F.A., Keijser B.J.F., Loos B.G., Nicu E.A. Oral polymorphonuclear neutrophil characteristics in relation to oral health: A cross-sectional, observational clinical study. *Int. J. Oral. Sci.*, 2016, Vol. 8, no. 3, pp. 191-198.
23. Rosan B., Lamont R.J. Dental plaque formation. *Microbes Infect.*, 2000, Vol. 2, no. 13, pp. 1599-1607.

---

**Авторы:**

**Мальшев М.Е.** — д.б.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

**Керимханов К.А.** — врач — стоматолог-ортопед стоматологической клиники ООО «Арт Класс» СК», Санкт-Петербург, Россия

**Иорданишвили А.К.** — д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

**Бумай А.О.** — старший преподаватель кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заместитель заведующего по оперативной работе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Malyshev M.E.**, PhD, MD (Biology) Professor, Department of Facial and Maxillar Surgery, and Surgical Dentistry, St. Petersburg State University; Head, City Laboratory of Immunogenetics and Serodiagnostics, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Kerimkhanov K.A.**, Orthopedic Dentist, Dental Clinic "Art Class" SK" LLC, St. Petersburg, Russian Federation

**Iordanishvili A.K.**, PhD, MD (Medicine) Professor, Department of Facial and Maxillar Surgery, and Surgical Dentistry, S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

**Bumai A.O.**, Senior Lecturer, Department of Facial and Maxillar Surgery, and Surgical Dentistry, St. Petersburg State University; Deputy Chief for Surgery, St. Petersburg I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russian Federation