

РОЛЬ ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАРОДОНТИТА

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ²НИИ вакцин и сывороток им.И.И. Мечникова, Москва

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) — индуцированное бактериями заболевание тканей пародонта, поддерживающих зуб, которое характеризуется наличием процессов воспаления с разрушением костной ткани. Знание молекулярных механизмов патогенеза ХГП способствует созданию наиболее эффективных методов лечения данного заболевания. Бактериальная инфекция является первичным фактором в этиологии пародонтита, но не достаточным для его начала и последующего развития. Известно, что бактериальные факторы индуцируют местную воспалительную реакцию и активируют систему врожденного иммунитета через активацию Toll-подобных рецепторов (TLR), расположенных на поверхности резидентных клеток и лейкоцитов. Активация этих клеток приводит к выработке провоспалительных цитокинов и привлечению в зону воспаления фагоцитов и лимфоцитов. В обзоре мы рассматриваем известные данные о факторах иммунной защиты пародонта включая клеточные популяции и цитокины, а также механизмы разрушения тканей, поддерживающих зуб. Также обсуждаются перспективы лечения.

Журн. микробиол., 2016, № 2, С. 100—107

Ключевые слова: врожденный иммунитет, пародонтит, TLR, цитокины

L.V.Gankovskaya¹, N.M.Khelminskaya¹, E.A.Molchanova¹, O.A.Svitich²

ROLE OF INNATE IMMUNITY FACTORS IN PERIODONTITIS PATHOGENESIS

¹Pirogov Russian National Research Medical University, ²Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Chronic generalized periodontitis (CGP) is a disease of periodontium tissues supporting tooth induced by bacteria, that is characterized by the presence of processes of inflammation with destruction of bone tissue. The knowledge of molecular mechanisms of CGP pathogenesis facilitates creation of the most effective methods of therapy of this disease. Bacterial infection is a primary factor in periodontitis etiology, however is not sufficient for its start and subsequent development. It is known, that bacterial factors induce a local inflammation reaction and activate the system of innate immunity through activation of Toll-like receptors (TLR), located on the surface of resident cells and leukocytes. Activation of these cells results in production of pro-inflammatory cytokines and recruitment of phagocytes and lymphocytes into the inflammation zone. In review we examined the known data regarding factors of immune protection of periodontium including cell populations and cytokines, as well as mechanisms of tissue destruction, that support the tooth. Perspectives of therapy are also discussed.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 2, P. 100—107

Key words: innate immunity, periodontitis, TLR, cytokines

Пародонтит — воспалительное заболевание тканей, окружающих зуб, относится к числу болезней, известных с древнейших времен. Согласно имеющимся оценкам около 75% взрослого населения развитых стран страдают пародонтитом в той или иной форме. Уровень заболеваемости в развивающихся странах еще выше, хотя и не поддается точному статистическому учету. Этому заболеванию также в значительной степени подвержены

и дети разных возрастных групп. Общественная и социальная значимость заболеваний пародонта определяется их распространенностью в мире, большим процентом связанной с ними потери зубов и отрицательным влиянием пародонтальных очагов инфекции на организм в целом [1]. В связи с этим, важнейшее значение приобретает разработка новых эффективных подходов к ранней диагностике, профилактике и лечению пародонтита.

К настоящему времени исследована этиология, патогенез и способы лечения пародонтита. Хорошо изучены различные формы этого заболевания, стадии развития, гистологические изменения и другие особенности течения патологического процесса [4]. Однако нет полной информации о причинах возникновения и развития пародонтита.

Особую роль в защите организма от инфекционных агентов, которые вызывают пародонтит, играет врожденный иммунитет, который принимает на себя первый удар [5]. К настоящему времени, благодаря появлению в последние годы новейших технологий, знания об особенностях функционирования иммунной системы на молекулярно-клеточном уровне в процессе развития пародонтита существенно расширились.

Пародонтом называется комплекс тканей, окружающих зуб. В состав пародонта входят периодонт, костное ложе альвеолярного отростка челюсти, десна с прилегающей надкостницей и внешние ткани зуба [1, 4]. Важнейшим элементом пародонта, в котором разворачиваются первичные этапы развития пародонтита и взаимодействие патогенов с факторами иммунной системы, является десна. Важной особенностью эпителия десны является повышенная регенеративная активность клеток базального и шиповидного слоев. Клетки эпителия десны плотно соединяются друг с другом с помощью специального связывающего вещества, преимущественно состоящего из гликозаминогликанов, что является основой выполнения эпителием десны функции механической защиты, препятствующей физическому проникновению в организм бактерий и токсинов. Эпителий борозды и соединительный эпителий совместно обеспечивают надежную защиту тканей пародонта от воздействий внешних патогенных факторов со стороны полости рта. Нарушение по тем или иным причинам связи соединительного эпителия с эмалью зуба приводит к утрате этой защитной функции и, в конечном счете, к образованию пародонтального кармана. Обычно причиной пародонтита является хроническая инфекция, постепенно разрушающая твердые и мягкие ткани, удерживающие зубы. Симптомами пародонтита являются боль, воспаление десны, часто сопровождаемое кровотечением. Причиной пародонтита могут быть более 400 видов бактерий [26]. Несмотря на то, что изначальной причиной пародонтита является бактериальная инфекция, связанные с этим заболеванием повреждения тканей пародонта обусловлены иммунным ответом на ее воздействие [20]. Известно, что бактерии, вызывающие пародонтит, выработали два механизма патогенной эффективности против макроорганизма. Первый из них проявляют *Porphyromonas gingivalis*, которые инициируют апоптоз лимфоцитов, обеспечивая, таким образом, более широкое распространение инфекции и серьезное поражение тканей пародонта. Второй механизм связан со способностью пародонтальных бактерий продуцировать суперантигены [48], которые активируют Т-лимфоциты, связываясь с молекулами МНС II класса. Для развития пародонтита помимо микробных патогенов требуется наличие ряда других факторов, вовлеченных в патогенез, таких как высокий уровень провоспалительных цитокинов, металлопротеиназа матрикса (MMPs), простагландин E2 (PGE2). Также важную роль играет снижение уровня противовоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-10 (IL-10), трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и тканевые ингибиторы MMPs (TIMPs) [17, 37]. Эпителий пародонта, находясь в постоянном контакте с патогенами в полости рта, выполняет также функции прямого физического барьера, препятствующего проникновению инфекции в глубокие ткани, и участвует в активации системы врожденного иммунитета [13, 36]. В случае, когда эпителий не выполняет барьерную функцию, в нем образуются глубокие пародонтальные карманы, через которые инфекция попадает во внутреннюю среду организма, инициируя процесс воспаления, часто приводящий к разрушению соединительной и костной ткани и, как следствие, к последующей потере зубов.

К числу резидентных клеток, принимающих участие во врожденном иммунном ответе, относятся [6] эпителиальные клетки, десневые фибробласты и фибробласты пародонталь-

ных связок, остеобласты и дендритные клетки [20]. Эпителиальные клетки продуцируют интерлейкин-8 (IL-8), хемоаттрактант нейтрофилов, который обеспечивает миграцию нейтрофилов и усиливает адгезию моноцитов в кровеносных сосудах. Нейтрофилы, которые проникают в область пародонта, в первую очередь начинают вырабатывать большое количество провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- α [45]. Эти цитокины опосредованно участвуют в разрушении ткани пародонта путем стимулирования процесса резорбции кости. Моноциты, с другой стороны, могут дифференцироваться в остеокласты под действием разных пусковых факторов, продолжая при этом продуцировать воспалительные цитокины [35].

С дендритными клетками внедряющиеся микроорганизмы сталкиваются сразу же, как только преодолевают эпителиальный барьер. Эти клетки активируют иммунный ответ, выполняя функции антиген-презентирующих клеток и путем выработки IL-12 и IL-18, которые в дальнейшем способствуют секреции интерферона- γ (IFN- γ) NK-клетками, а затем и Т-лимфоцитами [44]. Фибробласты пародонтальных связок и десневые фибробласты являются основными клетками соединительной ткани пародонта и вступают в контакт с микроорганизмами, как только тем удастся нарушить эпителиальный барьер. Их реакция заключается в высвобождении цитокинов и MMP. Десневые фибробласты продуцируют TNF- α , IL-6, IL-8 и другие эффекторные молекулы, которые являются важными регуляторами воспалительного процесса и процесса метаболизма кости [7, 15, 18, 34]. В фибробластах пародонтальных связок наблюдается усиление экспрессии матричных металлопротеиназ. В то же время, эти клетки оказывают свой вклад в воспаление пародонта и разрушение кости с участием IL-1 β , IL-6, TNF- α , а также путем продуцирования и высвобождения лиганда, активирующего рецептор ядерного фактора κ B (RANKL) [27, 34, 39, 42].

В процессе вторжения микроорганизмы могут все глубже проникать в ткани пародонта и достигать поверхности кости. Было показано, что *P. gingivalis* способен проникать в остеобласты путем интегрирования с белком интегрин α 5 β 1, вызывая конденсацию актина, активацию сигнального пути JNK и апоптоз остеобластов [49, 50]. Тем не менее, микробные PAMPs способствуют экспрессии проостеокластогенерирующего цитокина RANKL в остеобластах, инициирующего таким образом процесс остеокластогенезиса [28, 43]. Все эти события, которые представляют собой первичную реакцию на внедрение инфекции, составляют картину локального воспаления с участием факторов врожденного иммунитета.

Врожденный иммунитет характеризуется способностью определять бактерии как чужие агенты, потому что эти микроорганизмы имеют характерные молекулярные комплексы PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) в своей структуре, которые обнаруживаются соответствующими паттерн-распознающими рецепторами (PRRs), расположенными на мембранах иммунных клеток. PAMPs представляют собой устойчивые инвариантные или консервативные молекулярные комплексы, которые необходимы микробам для выживания в окружающей среде. Они могут обнаруживаться в бактериальных липопептидах, пептидогликане, ДНК и могут быть специфичными как для грамотрицательных (липополисахариды), так и для грамположительных (пептидогликаны) бактерий [8, 14]. Врожденный иммунный ответ организма-хозяина активируется, прежде всего, с участием TLR [21], которые экспрессируются на клетках, относящихся к системе врожденного иммунитета [23], однако встречаются и непосредственно в тканях пародонта [9]. Каждый из этих рецепторов распознает свой уникальный молекулярный комплекс, который является характерной молекулярной структурой для конкретных классов патогенов. Имеются сведения, что TLR2 способен распознавать некоторые атипичные изоформы липополисахаридов бактерий *Leptospira interrogans* и *P.gingivalis*. TLR9 распознает метилированные мотивы CpG, расположенные в геноме бактериальной и вирусной ДНК [24, 30]. Эффективность распознавания может определяться индивидуальными особенностями экспрессии TLRs на клетках различных тканей и клетках врожденного иммунитета, а также способностью этих клеток эффективно реагировать в соответствии с получаемыми сигналами, что, в первую очередь, обеспечивается внутриклеточными каскадами сигнальных молекул, вовлеченных в процесс передачи информации от TLR к ядру клетки. Нарушение этих механизмов изменяет реакцию системы врожденного иммунитета, делая

ее неэффективной, а в некоторых случаях и патологической. Распознавание патогенов рецепторами TLRs, расположенными на эпителиальных клетках и клетках врожденного иммунитета, вызывает продукцию противомикробных пептидов, цитокинов и хемокинов, оказывающих противомикробное действие, а также привлекающих большее число клеток иммунной системы в очаг инфекционного поражения [3, 8, 22].

В настоящее время хорошо известно, что эпителий, являющийся составной частью различных органов, продуцирует большое разнообразие противомикробных пептидов, которые в организме человека представлены, по крайней мере, четырьмя семействами: α -дефенсины, β -дефенсины, кателицидины и сапосины [2]. Этот структурный барьер представляет собой часть системы врожденного иммунитета, которая противодействует бактериальной и вирусной инфекции. Помимо защитной функции кератиноциты при активации секретируют цитокины, хемокины и противомикробные пептиды в ответ на воздействие продуктов жизнедеятельности бактерий [4]. Некоторые виды противомикробных пептидов, включая β -дефенсины, кателицидин и CCL20/MIP-3a, могут продуцироваться кератиноцитами [2, 40].

В последнее десятилетие было открыто и описано большое число представителей β -дефенсинов человека [12]. Некоторые из них играют определенную роль в защитном механизме полости рта и, возможно, могли бы проявить терапевтический эффект при повреждении эпителия полости рта. Эти пептиды определяются в слюне и области зубодесневого соединения. Эпителий десневой борозды и соединительный эпителий преимущественно экспрессируют дефенсины, а именно, β -дефенсины — hBD-1, hBD-2 и hBD-3 [13]. Множество различных пептидов и белков, обладающих свойствами природных антибиотиков, экспрессируется клетками эпителия десны и нейтрофилами, присутствующими в нем. Действие этих белков направлено против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также против дрожжей и некоторых вирусов. Их противомикробные свойства основаны на способности взаимодействовать с анионной поверхностью микроорганизмов с последующей ее структурной трансформацией, завершающейся образованием пор или прямым нарушением целостности микробной мембраны, хотя последние исследования указывают на то, что у этих белков есть и внутриклеточные мишени. Действие данных пептидов дополняет активность других противомикробных факторов слюны, таких как гистатины, лизоцим и секреторные иммуноглобулины, которые выполняют свою специфическую роль во врожденных механизмах защиты организма от инфекции [8]. Исследования, посвященные изучению продукции противомикробных пептидов (ПМП), показывают, что недостаточная выработка ключевых ПМП может быть важнейшим фактором, определяющим хроническое персистирование инфекции на слизистых оболочках [47]. Однако причина такой недостаточности до сих пор остается не изученной. Возможно, имеет место определенная генетическая предрасположенность отдельных лиц, имеющих мутации в генах ПМП.

Известно, что взаимодействие TLRs с микроорганизмами также является необходимым фактором поддержания гомеостаза в эпителии десны и ротовой полости [40]. Бактериальные липополисахариды могут также взаимодействовать с рецепторами макрофагов и дендритных клеток, такими как CD14 и TLRs, что приводит к продуцированию провоспалительных цитокинов и других медиаторов этими клетками [8]. Несбалансированная продукция медиаторов воспаления, недостаточность выработки противовоспалительных цитокинов и противомикробных пептидов могут являться важнейшим звеном патогенеза пародонтита. Согласно литературным данным, цитокины, секретируемые активированными клетками врожденного иммунитета в области тканей пародонта, играют ключевую роль в поддержании хронического воспаления, а также в стимуляции патологических процессов, приводящих к деструкции тканей пародонта. Однако недавно было также показано, что ряд цитокинов, преимущественно образующихся при патологических условиях, принимают определенное участие в модулировании процесса остеокластогенеза.

Разрушающие кость клетки остеокласты дифференцируются под сложным контролем системы RANK/RANKL/OPG. RANKL экспрессируется остеобластами, а также рядом клеток других типов, включая фибробласты, Т- и В-лимфоциты. В патологических условиях, например, имеющих место при пародонтите, наблюдается нарушение процесса продукции этих цитокинов. Остеобласты экспрессируют TLR1, 2, 4 и 6 и взаимодейству-

ют с лигандами TLR2/6 и TLR2/1, что приводит к активации NFκB и повышению уровня экспрессии RANKL [33]. Другие исследования показывают, что липополисахарид бактерий *P. endodontales* обладает способностью усиливать экспрессию RANKL в остеобластах мышцы с использованием преимущественно сигнального пути TLR2/4-JNK [44]. Экспрессия фибробластами RANKL в обычных физиологических условиях является низкой. Однако его экспрессия усиливается под воздействием токсина, выделенного из *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, и при наличии липополисахарида *P. gingivalis* [29, 38]. Однако наиболее продуктивным источником RANKL при пародонтите являются клетки иммунной системы. RANKL-позитивные лимфоциты обнаруживаются в воспаленной соединительной ткани десны [31]. Кроме того, циркулирующие Т-клетки также экспрессируют высокий уровень RANKL и тем самым спонтанно усиливают остеокластогенез у больных пародонтитом [10].

Действие RANKL может быть заблокировано его собственным псевдоресептором — остеопротегерином (ОПГ), количество которого уменьшается при пародонтите, что приводит к увеличению соотношения RANKL/ОПГ. В нормальных здоровых условиях ОПГ продуцируется резидентными фибробластами и эндотелиальными клетками. Иммуногистохимические исследования показывают значительно меньшее количество ОПГ в тканях, пораженных пародонтитом, в сравнении со здоровыми тканями десны, а данные по генной экспрессии демонстрируют меньший уровень экспрессии ОПГ при пародонтите, чем у здоровых пациентов [11].

Другие цитокины, например TNF-α, могут действовать синергично с RANKL, способствуя процессу остеокластогенеза. Последние исследования показывают, что в макрофагах человека TNF-α активирует сигнальный путь с участием c-Jun, NFκB и кальция, приводящий к активации NFATc1 с последующей дифференцировкой остеокластов, не зависящей от RANKL [46]. TNF-α играет центральную роль в воспалительной реакции, резорбции альвеолярной кости и нарушении взаимодействия элементов соединительной ткани. Известно, что этот фактор ассоциирован с местным и системным воспалительным процессами, приводящими к разрушению кости [19]. Он присутствует в высоких концентрациях в пораженных заболеванием тканях пародонта, где его концентрация положительно коррелирует с экспрессией RANKL [16, 19, 41].

Экспериментальное исследование пародонтита на приматах показало, что местные инъекции антагонистов TNF-α отдалают по сроку появление воспалительных клеток в альвеолярной кости и возникновение разрушающих кость остеокластов. В результате активации врожденного иммунитета TNF-α местно продуцируется нейтрофилами, которые в условиях возросшего хемотаксиса демонстрируют увеличенное продуцирование провоспалительных цитокинов [45]. Макрофаги, которые в норме являются активным источником TNF-α, в состоянии нарушения управления вносят свой вклад в разрушение тканей организма.

Помимо медиаторов воспаления в патогенез пародонтита могут быть вовлечены и противовоспалительные медиаторы. Так, TGF-β, являющийся противовоспалительным цитокином, способен снижать активность воспалительных факторов разрушения соединительной ткани [25, 32]. Однако по данным литературы, и TGF-β может играть значимую роль в развитии хронического воспаления. TGF-β способен усиливать хемотаксис множества клеток иммунной системы, таких как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты за счет увеличения экспрессии интегринов на их мембране. Это может приводить к длительному присутствию указанных клеток в очаге, что приводит к хроническому течению воспалительного процесса. Кроме того, проводились исследования, показывающие, что повышенная продукция TGF-β может способствовать разрастанию тканей десны, в том числе способствовать развитию фиброза что может быть фактором, увеличивающим тяжесть заболевания [47].

Таким образом, можно заключить, что развитие пародонтита обусловлено многими факторами. Это заболевание имеет полимикробный патогенез, так как различные виды бактерий могут являться инициаторами воспалительного процесса. Первой линией защиты против инфекции является врожденный иммунитет, основу действия которого составляют Toll-подобные рецепторы, распознающие молекулярные структуры, характерные для патогенных бактерий; дефенсины, которые проявляют свое противомикроб-

ное действие против различных микроорганизмов. Широкая сеть секретируемых цитокинов приводит к активации лимфоцитов. В результате дисбаланса функционирования различных популяций клеток этого типа, отвечающих за экспрессию молекул с различной целевой активностью, наступает расширение очага поражения пародонта.

Многие из числа указанных секретируемых факторов принимают участие в поддержании физиологического состояния костной ткани, и их рассогласованное действие может приводить к изменению состояния костной ткани, входящей в состав пародонта. Таким образом, усиление активности остеокластов без одновременного ускорения обновления костной ткани может приводить к постепенному разрушению кости.

Механическое удаление инфекционных агентов из десневых карманов — стимуляторов врожденного иммунитета, является в настоящее время единственным способом лечения пародонтита. Данный подход направлен на ослабление воспаления и уменьшение повреждения тканей. Однако сложность и многообразие путей реакции организма определяют различия в клинической картине и характере развития заболевания, что, очевидно, предполагает различные подходы к его лечению. Важным аспектом является правильное понимание роли многочисленных медиаторов воспалительного процесса, их происхождения в различных типах клеток, мест их основного действия и, возможно, способов их контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В., Иванов В.С., Максимовский Ю.М. и др. Терапевтическая стоматология. М., Медицина, 1998.
2. Иванюшко Т.П., Ганковская Л.В., Шаманаев С.В. и др. Изучение содержания дефенсинов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Стоматология. 2014, 93 (2): 23-26.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мироншиченкова А.М. и др. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. Человек и его здоровье. 2012, 2: 147-153.
4. Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф. Заболевания пародонта. М., Медицинская книга, 2003.
5. Свитич О.А., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Аналитический подход в изучении противовирусного и иммуномодулирующего действия препаратов на модели герпесвирусной инфекции *in vitro*. Российский иммунологический журнал. 2013, 4: 377-384.
6. Adriana D. B., Gigante I., Colucci S. Periodontal disease: Linking the primary inflammation to bone loss. 2013, doi: 10.1155/2013/503754.
7. Ara T., Kurata K., Hirai K. et al. Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J. Periodontal Research*. 2009, 1: 21-27.
8. Bascones-Martínez A., Muñoz-Corcuera M., Noronha S. et al. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms. *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal*. 2009, 14: 680-685.
9. Benakanakere M., Kinane D.F. Innate cellular responses to the periodontal biofilm. *Frontiers of Oral. Biology*. 2012, 1: 41-55.
10. Brunetti G., Colucci S., Pignataro P. et al. T cells support osteoclastogenesis in an *in vitro* model derived from human periodontitis patients. *J. Periodontology*. 2005, 10: 1675-1680.
11. Crotti T., Smith M.D., Hirsch R. et al. Receptor activator NFκB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J. Periodontal Research*. 2003, 4: 380-387.
12. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J. et al. The human oral microbiome. *J. Bacteriol*. 2010, 192: 5002-5017.
13. Dunsche A., Açıllı Y., Dommisch H. et al. The novel human beta-defensin-3 is widely expressed in oral tissues. *Eur. J. Oral. Sci*. 2002, 110: 121-124.
14. Elson G., Dunn-Slegrist I., Daubeuf B. et al. Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Blood*. 2007, 109: 1574-1583.
15. Ekhlassi S., Scruggs L.Y., Garza T. et al. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces tumor necrosis factor- and interleukin-6 secretion, and CCL25 gene expression, in mouse primary gingival cell lines: interleukin-6-driven activation of CCL2. *J. Periodontal Research*. 2008, 4: 431-439.
16. Garlet G.P., Martins Jr. W., Fonseca B.A. et al. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J. Clinical Periodontology*. 2004, 8: 671-679.

17. Gemmell E., Seymour G.J. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol.* 2000. 2004, 35: 21-41.
18. Graves D.T., Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J. Periodontology.* 2003, 3: 391-401.
19. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J. Periodontology.* 2008, 8: 1585-1591.
20. Hans M., Hans V.M. Toll-like receptors and their dual role in periodontitis: a review. *J. Oral Science.* 2011, 53 (3): 263-271.
21. Hansson G.K., Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology.* 2005, 6: 1085-1087.
22. Hauber H.P., Tulic M.K., Tsicopoulos A. Toll-like receptors 4 and 2 expression in the bronchial mucosa of patients with cystic fibrosis. *Can. Respir. J.* 2005, 12: 13-18.
23. Hayashi F., Means T.K., Luster A.D. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. *Blood.* 2003, 7: 2660-2669.
24. Hemmi H., Takeuchi O., Kawai T. et al. Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature.* 2000, 408 (6813): 740-745.
25. Honda T., Domon H., Okui T. et al. Balance of inflammatory response instable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clin. Exp. Immunol.* 2006, 144 (1): 35-40.
26. Junemann S., Prior K., Szczepanowski R. et al. Bacterial community shift in treated periodontitis patients revealed by ion torrent 16S rRNA gene amplicon sequencing. *PLoS One.* 2012, 7 (8): e41606.
27. Jung I.H., Lee D.E., Yun J.H. et al. Anti-inflammatory effect of (-)epigallocatechin-3-gallate on *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-stimulated fibroblasts and stem cells derived from human periodontal ligament. *J. Periodontal Implant Science.* 2012, 6: 185-195.
28. Kim M., Jun H.K., Choi B.K. et al. Td92, an outer membrane protein of *Treponema denticola*, induces osteoclastogenesis via prostaglandin-E2-mediated RANKL/osteoprotegerin regulation. *J. Periodontal Research.* 2010, 6: 772-779.
29. Lerner U.H. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J. Dental Research.* 2006, 7: 596-607.
30. Liang S., Domon H., Hosur K.B. et al. Age-related alterations in innate immune receptor expression and ability of macrophages to respond to pathogen challenge in vitro. *Mech. Ageing. Dev.* 2009, 130: 538-546.
31. Lu H.K., Chen Y.L., Chang H.C. et al. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J. Periodontal Research.* 2006, 41: 354-360.
32. Marcopoulou C.E., Vavouraki H.N., Dereka X.E. et al. Proliferative effect of growth factors TGF-beta1, PDGF-BB and rhBMP-2 on human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2003, 5 (3): 63-70.
33. Matsumoto C., Oda T., Yokoyama S. et al. Toll-like receptor 2 heterodimers, TLR2/6 and TLR2/1 induce prostaglandin E production by osteoblasts, osteoclast formation and inflammatory periodontitis. *Biochem. Biophys. Res. Communications.* 2012, 1: 110-115.
34. Morandini A.C., Sipert C.R., Gasparoto T.H. et al. Differential production of macrophage inflammatory protein-1, stromal-derived factor-1, and IL-6 by human cultured periodontal ligament and gingival fibroblasts challenged with lipopolysaccharide from *P. gingivalis*. *J. Periodontology.* 2010, 2: 310-317.
35. Nanbara H., Wara-Aswapati N., Nagasawa T. et al. Modulation of Wnt5a expression by periodontopathic bacteria. *PLoS One.* 2012, 4: ID e34434.
36. Nițulescu E.A., Crăițoiu M.M., Baniță M.I. et al. The involvement of TGF-β1 and CTGF in regional gingival overgrowth. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2012, 53 (1): 143-150.
37. Page R.C., Offenbacher S., Schroeder H.E. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol.* 2000. 1997, 14: 216-248.
38. Park Y.D., Kim Y.S., Jung Y.M. et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide regulates interleukin (IL)-17 and IL-23 expression via SIRT1 modulation in human periodontal ligament cells. *Cytokine.* 2012, 1: 284-293.
39. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004, 118: 229-241.
40. Ren L., Jiang Z.Q., Fu Y. et al. The interplay of lipo-polysaccharide-binding protein and cytokines in periodontal health and disease. *J. Clin. Periodontol.* 2009, 36: 619-626.

41. Ritchlin C.T., Haas-Smith S.A., Li P. et al. Mechanisms of TNF- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J. Clinical Investigation*. 2003, 6: 821-831.
42. Scheres N., Laine M.L., de Vries T.J. et al. Gingival and periodontal ligament fibroblasts differ in their inflammatory response to viable *Porphyromonas gingivalis*. *J. Periodontal Research*. 2010, 2: 262-270.
43. Tang Y., Sun F., Li X. et al. *Porphyromonas endodontalis* lipopolysaccharides induce RANKL by mouse osteoblast in a way different from that of *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *J. Endodontics*. 2011, 12: 1653-1658.
44. Tew J.G., El Shikh M.E., El Sayed R.M. et al. Dendritic cells, antibodies reactive with oxLDL, and inflammation. *J. Dental Research*. 2012, 1: 8-16.
45. Trevani A.S., Chorny A., Salamone G. et al. Bacterial DNA activates human neutrophils by a CpG-independent pathway. *Eur. J. Immunology*. 2003, 11: 3164-3174.
46. Yarilina A., Xu K., Chen J. et al. TNF activates calcium-nuclear factor of activated T cells (NFAT) c1 signaling pathways in human macrophages. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2011, 4: 1573-1578.
47. Yoshihiro A., Mastro S., Michiko N. et al. Role of b-defensins in oral epithelial health and disease. *Med. Mol. Morphol.* 2007, 40: 179-184.
48. Zadeh H.H., Kreutzer D.L. Evidence for involvement of superantigens in human periodontal diseases: skewed expression of T cell receptor variable regions by gingival T cells. *Oral Microbiological Immunology*. 1996, 11 (2): 88-95.
49. Zhang W., Swearingen E.B., Rigney J. et al. *Porphyromonas gingivalis* invades osteoblasts and inhibits bone formation. *Microb. Infection*. 2010, 11: 838-845.
50. Zhang W., Rigney T., Tribble G. Integrin alpha5 beta1- fimbriae binding and actin rearrangement are essential for *Porphyromonas gingivalis* invasion of osteoblasts and subsequent activation of the JNK pathway. *BMC Microbiology*. 2013, 1: 13-15.

Поступила 10.05.15

Контактная информация: Свитич Оксана Анатольевна,
105064, Москва, М. Казенный пер., 5а, р.т. (495)674-55-01

© И.Б.СЕМЕНОВА, 2016

И.Б.Семенова

РОЛЬ ПУРИНЭРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

НИИ вакцин и сывороток им.И.И.Мечникова, Москва

Пуриновые рецепторы располагаются на иммунных и соматических клетках организма животных и человека. Суммация сигналов с пуриновых и TOLL-подобных рецепторов происходит на уровне формирования инфламасомы и приводит к суммации первого и второго сигналов врожденного иммунитета. Первый сигнал — с PAMPs (pathogen associated molecular patterns), второй — с DAMPs (danger associated molecular patterns). Аденозинтрифосфат (АТФ) является наиболее изученным DAMP. АТФ соединяется с пуриновыми рецепторами, к которым относятся P2 (лучше всего описаны P2X7 рецепторы), что приводит к открытию каналов этих рецепторов и прохождению АТФ внутрь клетки. Параллельно наблюдают выход K^+ из клетки и вход Ca^{2+} и Na^+ в клетку, что ассоциируется с активацией иммунокомпетентной клетки. Источником экстраклеточного АТФ служат погибающие путем некроза или апоптоза поврежденные клетки, а также активированные иммунные клетки. В эффекторах врожденного иммунитета суммируются сигналы с P2 и TOLL-подобных рецепторов, а активация P2 рецепторов в лимфоцитах вносит вклад в активацию клеток, опосредованную T-клеточным рецептором. Негативной стороной активации пуриновых рецепторов является стимулирующее влияние на пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток. Практическим выходом знаний о функционировании пуриновых рецепторов для клинической иммунологии является применение агонистов и антагонистов пуриновых рецепторов, а также объяснение действия иммуномодуляторов с позиции запуска K^+/Na^+ -насоса, приводящего к длительной активации иммунокомпетентных клеток.