

DOI <https://doi.org/10.32782/3041-1394.2024-1.3>

УДК 616.311.2-002+616.314.17-008.6]-092.19-092:612.014.33

О.І. Мартовлос, доктор медичних наук, професор, кафедра терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології факультету післядипломної освіти (ФПДО), Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, індекс 79010, ohodovana@gmail.com

Н.Л. Чухрай, доктор медичних наук, професор, завідувач, кафедра ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, індекс 79010, Nchukhray@gmail.com

Т.І. Пупін, кандидат медичних наук, доцент, завідувач, кафедра терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології факультету післядипломної освіти (ФПДО), Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, індекс 79010, pupintaras@gmail.com

В.Я. Шибінський, кандидат медичних наук, доцент, кафедра ортопедичної стоматології, директор, Стоматологічний медичний центр, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, індекс 79010, szybinski@ukr.net

О.В. Годованій, асистент, кафедра ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, індекс 79010, ohodovanyi@gmail.com

РОЛЬ ПРОЦЕСІВ АПОПТОЗУ ТА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА (ОГЛЯД ПРОБЛЕМНИХ ПИТАНЬ)

Мета – аналіз результатів досліджень різних років та формулювання на його основі орієнтовного уявлення про деякі аспекти апоптичних та імунних процесів як окремих ланок складного і багатогранного патогенезу хронічного генералізованого пародонтиту.

Матеріали і методи дослідження. Методологія даного дослідження базувалась на пошуку та аналізі наукових результатів щодо окреслених проблемних питань апоптичних та імунних процесів у патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту, що є опублікованими у виданнях, представлених у доказових базах даних MEDLINE/PubMed, PMC, Scopus, Web of Science, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate та інших науково-практичних ресурсів.

Наукова новизна: Проаналізовано наукові дані щодо впливу складних апоптозних механізмів, які керують загибеллю клітин, та роботи імунної системи на розвиток і прогресування хронічного генералізованого пародонтиту.

Висновки. 1. Встановлено, що апоптоз, або запрограмована загибель клітин, може бути одним із важливих механізмів, що є в основі патофізіології прогресування захворювань тканин пародонта. 2. Під час перебігу патологічного процесу наявність патоген-асоційованих молекулярних структур викликає специфічні антимікробні імунні відповіді для контролю над інфекцією. За певних обставин клітини можуть регулювати свою загибель (апоптоз), щоб пристосувати імунну відповідь, таким чином змінюючи вплив, який їх втрата матиме на оточення. Завершальним кроком сигнального шляху, що веде до апоптозу, є активація деяких протеаз, включно із каспазами та ендонуклеазами. Під час апоптозу клітини активація каспази може бути функціонально залучена до ушкодження тканин, пов'язаного із хронічним генералізованим пародонтитом. 3. Домінування клітин Th1 (Т-хелперів 1) призводить до агресивного перебігу патологічного процесу, значної резорбції кістки і зменшення остеогенезу внаслідок підвищеної продукції інтерлейкінів – ІЛ-1 та ІЛ-2. Водночас фаза Th2, що супроводжується підвищеною секрецією В-клітин – стимуляторів інтерлейкінів, виконує захисну функцію. 4. Під час запалення тканин пародонта активація окремих підтипів Т- і В-клітин, а також продукція ними цитокінів є вирішальними факторами у тому, чи буде патологічний процес розвиватися як зворотній у вигляді гінгівіту чи прогресуватиме як генералізований пародонтит із формуванням глибоких пародонтальних кишень та вертикальних кісткових дефектів.

Ключові слова: хронічний генералізований пародонтит, патогенез, клітина, апоптоз, імунна система.



O.I. Martovlos, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Dentistry of Faculty of Postgraduate Education (FPGE), Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, postal code 79010, ohodovana@gmail.com

N.L. Chukhray, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Orthodontics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, postal code 79010, nchukhray@gmail.com

T.I. Pupin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Dentistry of Faculty of Postgraduate Education (FPGE), Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, postal code 79010, pupintaras@gmail.com

V.Ya. Shybinskyi, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Prosthetic Dentistry, Director, Dental Medical Center, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, postal code 79010, shybinski@ukr.net

O.V. Hodovanyi, Assistant, Department of Orthodontics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69 Pekarska str., Lviv, Ukraine, postal code 79010, ohodovanyi@gmail.com

THE ROLE OF APOPTOSIS AND IMMUNE RESPONSE IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTAL TISSUE DISEASES (REVIEW OF PROBLEMATIC ISSUES)

The aim is to analyze the results of researches of recent years and to formulate on its basis a tentative idea of some aspects of apoptotic and immune processes as separate links in the complex and multifaceted pathogenesis of chronic generalized periodontitis.

Materials and methods of the study. The methodology of this study was based on the search and analysis of scientific results on the outlined problematic issues of apoptotic and immune processes in the pathogenesis of chronic generalized periodontitis, published in publications presented in the evidence databases MEDLINE/PubMed, PMC, Scopus, Web of Science, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate and other scientific and practical resources.

Scientific novelty. The scientific data on the influence of complex apoptotic mechanisms that control cell loss and immune system function on the development and progression of chronic generalized periodontitis were analyzed.

Conclusions. 1. It has been established that apoptosis or programmed cell loss may be one of the important mechanisms underlying the pathophysiology of periodontal tissue disease progression. 2. During the course of the pathological process, the presence of pathogen-associated molecular structures induces specific antimicrobial immune responses to control the infection. Under certain circumstances, cells can regulate their death (apoptosis) to accommodate the immune response, thus altering the impact that their loss will have on the environment. The final steps in the signaling pathway leading to apoptosis involve the activation of several proteases, including caspases and endonucleases. During cell apoptosis, caspase activation may be functionally involved in the tissue damage associated with chronic generalized periodontitis. 3. The dominance of Th1 cells (T-helper 1) leads to an aggressive course of the pathological process, significant bone resorption and decreased osteogenesis due to increased production of interleukins - IL-1 and IL-2. At the same time, the Th2 phase, accompanied by increased secretion of B cells - interleukin stimulators, has a protective function. 4. During inflammation of periodontal tissues, the activation of certain subtypes of T and B cells, as well as their production of cytokines, are decisive in determining whether the pathological process will develop as reversible gingivitis or progress as generalized periodontitis with the formation of deep periodontal pockets and vertical bone defects.

Key words: chronic generalized periodontitis, pathogenesis, cell, apoptosis, immune system, literature review.

Постановка проблеми. Сьогодні більшість дослідників схиляється до твердження, що хронічний генералізований пародонтит (далі – ХГП) – це поліетіологічне захворювання, що супроводжується мікробіологічними, імунологічними, запальними та іншими змінами на тлі генетичної схильності [1]. При хронічному

запаленні відбувається перебудова тканин – ремоделювання, що є необхідним для подальшого функціонування в патологічних умовах. Деструктивні процеси при ХГП більшою мірою зумовлені станом імунних механізмів, які регулюють ріст, диференціювання і регенерацію тканин [2]. Генералізований пародонтит



слід розглядати як хронічне рецидивне інфекційне захворювання, при якому ефективність антибактерійної терапії є доволі низькою. Активна взаємодія патогенних мікроорганізмів з імунною системою людини впродовж інфекційного процесу продукує мікробіоценози різного типу і з різними властивостями, у тому числі з ефектом супресії імунної відповіді. Саме це й зумовлює мінливість і виживаність різних патогенних мікроорганізмів, зокрема основної пародонтопатогенної грамнегативної бактерії *Porphyromonas gingivalis* [3]. Важливим компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій є ліпополісахарид, що має здатність ініціювати запальну відповідь із вивільненням великої кількості медіаторів запалення, включаючи інтерлейкіни, хемокіни, молекули адгезії та активні форми кисню (АФК). Ці прозапальні медіатори необхідні для імунного захисту від бактерій, проте коли активність є неконтрольованою, тоді й відбувається накопичення АФК, які беруть участь у перебігу різноманітних хронічних захворювань, у тому числі і хвороб пародонта [4].

Важливо, що серед основних факторів ризику розвитку запальних процесів у порожнині рота є активація патогенної бактерійної мікрофлори на тлі зниження імунологічної реактивності організму. Дані світової літератури є суперечними стосовно того, у який момент при ХГП мікробний фактор втрачає провідне значення і коли у патогенезі захворювання вирішальної ролі набувають зміни в системі імунітету [5]. Основа хронічного запалення – це єдиний патологічний механізм-альтерація, що провокує активацію основних програм запального процесу і дозволяє його реалізувати як в усьому організмі, так і окремими клітинами, тобто відбувається адаптація до факторів ушкодження і токсичності [6]. При хронічному запаленні у тканинах пародонта характер і напрямок цих змін вивчені недостатньо. Встановлено, що у процесі старіння організму проявляється фізіологічний імунодефіцит, який ослаблює ефек-

тивність захисту тканин порожнини рота, сприяючи розмноженню бактерій та інвазії пародонтальних тканин. Таким чином, виникають умови, за яких почергові загострення відбуваються на тлі репаративних явищ з формуванням імунодефіцитних станів [7].

Багато фізіологічних процесів потребує загибелі клітин для їх функціонування (наприклад, ембріональний розвиток та імунний відбір В- і Т-клітин). Тривалість життя клітини може коливатися від кількох днів до багатьох років залежно від типу клітини. Щодня мільярди клітин гинуть і швидко видаляються фагоцитами. Цей механізм видалення/очищення мертвих клітин безперешкодно працює за нормальних умов, демонструючи ефективність процесів фагоцитарного процесу. Однак ця система може бути переважана, коли велика кількість клітин раптово гине та накопичується, наприклад, під час інфекційних процесів, хронічного запалення та пошкодження тканин [8]. Раптова загибель клітин призводить до масивного викиду клітинного вмісту в позаклітинний простір. Вивільнені молекули діють як сигнали пошкодження, відомі як молекулярні структури, пов'язані з небезпекою. Присутність цих молекулярних структур у позаклітинному просторі викликає потужну імунну відповідь, яка залучає додаткові фагоцити та інші імунні клітини, щоб усунути загрозу та сприяти відновленню тканин. Під час перебігу патологічного процесу наявність патоген-асоційованих молекулярних структур викликає специфічні антимікробні імунні відповіді для контролю над інфекцією. За певних обставин клітини можуть регулювати (або «програмувати») свою загибель (апоптоз), щоб пристосувати імунну відповідь, таким чином змінюючи вплив, який їхня втрата матиме на оточення [8; 9].

З огляду на вищесказане дискусійними сьогодні залишаються питання про головні та другорядні причини запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонтального комплексу і про те, які саме фактори призводять до втрати морфологічної ролі



пародонта, перешкоджають адаптації до мінливих умов його функціонування та сприяють втраті саморегуляції та регенерації тканин.

Мета роботи полягає в аналізі результатів досліджень різних років та формулюванні на його основі орієнтовного уявлення про деякі аспекти апоптичних та імунних процесів як окремих ланок складного і багатогранного патогенезу хронічного генералізованого пародонтиту.

Матеріали і методи дослідження. Методологія даного дослідження базувалась на пошуку та аналізі наукових результатів щодо окреслених проблемних питань апоптичних та імунних процесів у патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту, що є опублікованими у виданнях, представлених у доказових базах даних MEDLINE/PubMed, PMC, Scopus, Web of Science, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate та інших науково-практичних ресурсів.

Результати та їх обговорення. Серед відомих патогенетичних механізмів у прогресуванні генералізованого пародонтиту беруть участь більше десяти типів ідентифікованих запрограмованих шляхів загибелі клітин [10]. Необхідною передумовою розвитку і життєдіяльності людського організму є високоточний контроль популяції клітин, що забезпечується певними регуляторними механізмами. Моделювання тканин у процесі органогенезу вимагає чіткої елімінації специфічних клітин чи груп клітин, яка максимально відповідає потребам стимуляції виживання і впорядкованої (послідовної) проліферації інших груп клітин. В організмі дорослої людини, так само як і в ембріоні, виникає необхідність ліквідації клітин, що мають здатність неконтрольованого росту, ще до того, як вони зможуть негативно впливати на здоров'я і виживання макроорганізму. Таке знищення відбувається завдяки програмі деградації «усі-або-жодних», мета якої – генетичний матеріал клітини і компоненти цитоплазми [11; 12].

Процес фізіологічної загибелі клітин відомий давно і згідно з сучасними уявлен-

нями є поширеним і необхідним явищем, що створює умови для нормального функціонування організму. Він розглядається як винятково важлива здатність організму підтримувати і регулювати гомеостаз. Загалом термін «апоптоз» окреслює загибель клітини або групи клітин, що пов'язана з активацією внутрішньоклітинної «суїцидної» програми, що супроводжується зменшенням розміру, конденсації і фрагментації хроматину ядер, ущільненням зовнішньої цитоплазматичної мембрани з наступним її поглинанням макрофагами або клітинами оточення без ознак запальної реакції [9]. Запрограмована загибель клітин – апоптоз – є швидкоплинним процесом, спрямованим на знищення окремих клітин, на відміну від некрозу, тобто патологічного змертвіння клітин, який проходить зазвичай повільніше і здебільшого охоплює групи клітин. У роботах останніх десятиліть завдяки наявності технічних можливостей дослідження регуляції генів і трансдукції сигналів, визнається важливість апоптозу для нормального розвитку ембріона, збереження тканин дорослої людини і запобігання злоякісним новоутворенням [13]. Визначальною особливістю апоптозу є швидка (1–2 год.) фрагментація і конденсація ядра ДНК у поєднанні з розривом нуклеоли. Хроматин розщеплюється ендонуклеазою і розподіляється між нуклеосомами з утворенням фрагментів ДНК, які містять від 180 до 200 базових пар. ДНК пошкоджується ще до того, як морфологічні зміни цитоплазми стануть явними. Змінам ядра передують скорочення цитоплазми, агрегація філаментів та розрив (поділ) клітини на менші щільні тільця. Ензими трансглютамінази цитоплазми активуються і формують перехресні з'єднання багатьох цитоплазматичних білків. Апоптична клітина негайно фагоцитиється макрофагами чи іншими суміжними паренхімальними клітинами [14]. До цитоплазматичних змін, які дозволяють макрофагам максимально ефективно їх розпізнавати, належить рання транслокація фосфатидилсерину із внутрішнього до зовнішнього



листочка плазматичної мембрани. Це переміщення забезпечується дією ензиму фосфатидилсерин трансфераза. При некрозі клітини зазвичай набрякають внаслідок пошкодження мітохондрій і втрати високоенергетичними метаболітами здатності підтримувати іонні помпи клітинної мембрани. Кінцевою точкою цього процесу є розрив клітинної мембрани і загибель клітини. У процесі некрозу генеруються прозапальні медіатори, що призводить до хемоатракції запальних клітин до місця некрозу [15].

При апоптозі, на відміну від некрозу, відсутній запальний компонент. Однією із причин того, що апоптична клітина не сприяє розвитку запального процесу, є активація тканинної трансглутамінази – цитоплазматичного ензиму, що перехресно зв'язує цитоплазматичні білки. Включення у процес багатьох перехресно зв'язаних білків утримує вміст цитоплазми всередині клітини і сприяє скороченню компонентів клітини. Активність тканинної трансглутамінази є найвищою у фрагментах клітин (апоптичних тільцях) [16].

Явища трансдукції сигналів і трансляції генів, що беруть участь у процесі апоптозу, залишаються сьогодні майже не дослідженими. У цьому процесі задіяні проксимальні шляхи трансдукції стимуляції і гальмування, пусковим механізмом яких є поверхнева сигнальна система клітин. Початкові або проксимальні шляхи можуть потребувати нової генної транскрипції. У деяких клітинах, незважаючи на наявність активованих шляхів стимуляції, процес не розвивається у напрямку апоптозу, що пояснюється присутністю речовини-інгібітора, а саме сімейства білків Bcl2. Виживання інших клітин залежить від тривалої присутності факторів росту або гормонів. Видалення генерованого фактором росту сигнального стимулу індукує апоптоз. Багато протеїнів, що регулюють поділ клітин (pRb, E2F та p53), регулюють також активацію шляхів запрограмованої загибелі клітин [17].

На сьогодні ідентифіковано кілька рецепторів плазматичної мембрани, які служать

пусковим механізмом апоптичного шляху. Два із них досліджені найбільш повно. Ідеться про рецептор протеїну Fas і рецептор фактора некрозу пухлин (ФНП). Відповідні ліганди – ліганд Fas (інтегральний мембранний білок) і ліганд ФНП – відомі як фактори загибелі клітин. Низка інших протеїнів (усі члени родини ФНП) володіє потенціалом активації шляху запрограмованої загибелі клітин. Вважається, що взаємодія ліганду Fas-Fas бере участь в елімінації активованих Т-клітин, яка відбувається негайно після завершення Т-клітинами їхньої імунної функції. Ця система є також одним із шляхів цитотоксичної дегенерації клітин-мішеней цитотоксичними Т-клітинами і клітинами природними кілерами (НК) [18].

Завершальним кроком сигнального шляху, що веде до апоптозу, є активація деяких протеаз включно із каспазами та ендонуклеазами. Каспази є цистеїновими протеазами, які розділяють протеїни свого субстрату на послідовності, що містять аспартат. Одним із ензимів, які у першу чергу включаються у процес апоптозу, є інтерлейкін 1 β -конвертуючий ензим. Ці ензими постійно експресуються як проензими. Інші протеази, такі як гранзим А і калпаїн, теж задіяні у здійсненні апоптозу [19]. Показано, що зовнішня мембрана мітохондрій діє як контрольний пункт активації каспази. Цитохром С, що вивільняється із пошкоджених мембран мітохондрій, відіграє основну роль у процесі активації каспаз. Пошкодження мітохондрій, індуковане різними порушеннями метаболізму клітин, такими як зростання рівня кальцію чи зниження рН, передує вивільненню цитохрому С через мегаспори мітохондріальної мембрани [20].

Серед багатьох цитоплазматичних регуляторів апоптозу особливе місце займає Bcl-1 – продукт Bcl-2 (ген 2 В-клітини лімфоми/лейкемії). Цей протеїн належить до перших ідентифікованих членів великого сімейства Bcl-регуляторів апоптозу. Bcl-2 діє як фактор антизагибелі клітин. Він сконцентрований на зовнішній мембрані мітохондрій, де під його впливом блокується вихід цитохрому С із внутрішнього простору мітохондрій через



мегаспори мембрани. Блокуючи вихід цитохрому С, Bcl-2 знижує рівень активації каспаз і зменшує апоптоз. Інші члени сімейства Bcl, такі як Bax (проапоптотичний багатодоменний білок), сприяють виходу цитохрому С з мітохондрій і посилюють процес апоптозу. Шлях ліганда Fas-Fas, що індукує апоптоз, не включає змін мітохондрій і вивільнення цитохрому С. Активація Fas стимулює пряму активацію каспаз [16].

Дані щодо клітинних культур *in vitro* та дослідження *in vivo* свідчать про те, що апоптоз може відігравати певну роль у пошкодженні тканини ясен, пов'язаному з пародонтитом різного ступеня тяжкості. Однак відносний внесок апоптозу та функціональна роль каспаз у пошкодженні тканин пародонту все ще залишаються у процесі вивчення [21]. Дослідження за допомогою імуноблотів і аналізів субстратів показали, що каспаза-3 і -7 (дві головні ефекторні каспази, що являють собою цистеїнові протеази) активуються більшою мірою у гомогенатах пародонтальних тканин пацієнтів із хронічним пародонтитом, ніж у здорових тканинах. Крім того, підвищена активація каспази була безпосередньо виявлена в біоптатах тканин ясен, що перебували в стані запалення [16]. Значна кількість клітин епітелію ясен і сполучної тканини виявляє активні каспази, тоді як у клінічно здорових пародонтальних тканинах активація каспази майже не спостерігалася. Ці дані свідчать про те, що активація каспази може бути функціонально залучена до ушкодження тканин, пов'язаного з пародонтитом. Водночас каспаза-3 простежувалася у ясенній (кревікулярній) рідині і не виявлялася у ротовій рідині та сироватці крові. Це вказує на те, що каспаза-3 активується та секретується локально мезенхімальними клітинами, такими як фібробласти ясен і періодонтальної зв'язки, та/або макрофагами і нейтрофілами і не має системного походження. Каспаза-3 може мати короткий період напіввиведення, який відразу простежується у ясенній рідині, де клітини піддаються апоптозу, на відміну від ротової рідини чи сироватки [22].

Встановлено, що ясенні фібробласти у стані запалення при розвинених формах генералізованого пародонту є дуже чутливими до мітохондріально- та каспазозалежного апоптозу, індукованого масляною кислотою (butyric acid), порівняно зі здоровими ясенними фібробластами при інтактному пародонті. Активація каспази включає індукований масляною кислотою апоптоз запалених фібробластів ясен, сигнали, опосередковані рецептором загибелі, і сигнали, опосередковані стресовою реакцією. Роль масляної кислоти є важливою, оскільки це позаклітинний метаболіт пародонтопатогенних бактерій, який індукує апоптоз у Т- і В-клітинах. Водночас інтактні фібробласти ясен, виділені у здорових людей, є стійкими до апоптозу, індукованого масляною кислотою [23]. Досліджено, що індукований масляною кислотою апоптоз фібробластів ясен у стані запалення може бути зниженим інгібіторами каспази-3/7, -6, -8 і -9. Це свідчить про те, що кожна каспаза-3, -6, -7, -8 і -9 відіграє важливу роль в індукованому масляною кислотою апоптозі запалених фібробластів ясен. Таким чином, під час цього процесу сигнали, опосередковані рецепторами загибелі та опосередковані стрес-реакцією, ймовірно, викликають активацію каспази [23].

Колонізація поверхонь зубів різними мікроорганізмами, особливо пришийкової частини коронки зуба, що прилягає до епітелію з'єднання, створює умови для інтенсивної антигенної стимуляції клітин господаря. Проникнення у сполучний (з'єднувальний) епітелій ясен бактерійних мітогенів, антигенних поліпептидів та бактеріальних протеаз призводить до запалення розміщеної під епітелієм власне пластини і до локальної активації вродженої і набутої імунної відповіді [24]. Отже, упродовж років локальна популяція імунних клітин в уражених тканинах ясен досліджувалась у багатьох роботах. Метою цих досліджень було визначення ролі співвідношення Т- і В-клітин у патогенезі захворювань пародонту. Оцінка потенційної захисної і деструк-



тивної ролі лімфоцитів у патогенезі захворювань пародонту є доволі суперечливою [18].

У різних роботах аналізуються протиріччя в оцінці ролі імунологічної відповіді при пародонтиті, зокрема акцентовано на деструктивному потенціалі лімфоцитів та їх запальних цитокінів. Вирішальною є участь Т-клітин у регулюванні захисних реакцій макроорганізму, зокрема рання стадія розвитку пародонтиту, схожа на реакцію гіперчутливості уповільненого типу, тоді як хронічна розвинена форма активності захворювання є опосередкованою Т-клітинами відповіддю з прогресуючим встановленням ураженням, у якому переважають В-клітини [25].

Прийнято вважати, що імунна відповідь на мікроорганізми зубних бляшок та продукти їх життєдіяльності – це переважно відповідь Т-клітин, при якій відбувається інфільтрація клітин $CD4^+$ і $CD8^+$ у локальну сполучну тканину і меншою мірою у внутрішньоєпітеліальні простори сполучного епітелію. Значний відсоток цих клітин складають клітини пам'яті та клітини-ефектори ($CD45RO^+$). Проте у тих випадках, коли зубну бляшку не ліквідовано, численні В-клітини з часом інфільтрують сполучну тканину ясен, а клітини плазми зазнають локальної диференціації. З огляду на це дослідники схильні до думки, що ушкодження тканин пародонту відбувається переважно через Th2-В-клітини [26; 27]. Це зумовлено тим, що на ранніх стадіях гінгівіту і пародонтиту серед клітин Т-хелперів (Th) переважають клітини класу Th1. Ці клітини виділяють $IFN-\gamma$ (інтерферону II типу) та інтерлейкіну-2 ($IL-2$) і стимулюють продукцію інтерлейкіну-1 ($IL-1$) макрофагами, які виконують надзвичайно важливу роль при запальних станах. При хронічному запаленні популяція Т-клітин зміщується у бік клітин класу Th2 з підвищеною експресією $IL-2$ та $IL-6$. Дані цитокіни виконують важливу функцію у забезпеченні диференціації В-клітин. На думку деяких авторів, домінування клітин Th1 призводить до агресивного перебігу патологічного процесу, значної резорбції кістки і зменшення остеогенезу

внаслідок підвищеної продукції $IL-1$ та $IL-2$. З іншого боку, фаза Th2, що супроводжується підвищеною секрецією В-клітин – стимуляторів інтерлейкінів, виконує захисну функцію [5; 28].

Ліпополісахарид грамнегативного пародонтопатогена *Porphyromonas gingivalis* має здатність індукувати поліклональну активацію В-клітин шляхом стимуляції рецепторів розпізнавання поверхневого зразка (pattern). Припущення стосовно поліклональної активації Т-клітин суперантигенами в ушкоджених пародонтальних тканинах базується на даних генетичного аналізу експресії протеїнів Т-клітинного рецептора. Ендотоксин-активовані Т-клітини діють як стимулятори на резорбцію остеокластів альвеолярної кістки [29].

Є дані про виявлену присутність аутоантитіл до колагену в ушкоджених тканинах пародонта. Експериментальні дослідження *in vitro* показали, що поліклональні активатори В-клітин у формі ліпополісахариду при поєднанні з молекулами колагену I типу індукують утворення антиколагенових антитіло-продукуючих клітин. Присутність антиколагенових антитіл і вільних фрагментів колагену в запалених тканинах пародонта може сприяти утворенню імунних комплексів та активації комплементу [18]. Гінгівальні запальні інфільтрати містять $CD4^+$ і $CD8^+$ сенсibiliзовані Т-клітини пам'яті, які експресують $\alpha\beta$ та $\gamma\delta$ TCRs (Т-клітинні рецептори). Встановлено, що деякі з цих лімфоцитів активуються до специфічного пародонтопатогенного антигену. Аналіз експресії ділянки змінного/варіабельного В-ланцюжка у лімфоцитах ясен показав певну асиметричність суперпатогенної активації. При ушкодженнях пародонту, що характеризуються швидким прогресуванням запального процесу, сполучна тканина пародонтальної кишені містить клітини $CD4^+$ і $CD8^+$ у співвідношенні 1:20 і великі агрегації клітин плазми. Клітини – природні кілери (NK) – теж присутні, їх число зростає при поглибленні ступеня тяжкості генералізованого пародонтиту [30].



Встановлено, що цитолітичні Т-клітини складають від 10% до 20% усіх лімфоцитів у ясенному інфільтраті. На думку деяких авторів, ці клітини можуть здійснювати цитотоксичну атаку на клітини ясенного епітелію та фібробласти, але дані на підтвердження цього припущення є недостатніми для однозначного висновку. Існує більша вірогідність того, що дані клітини виконують регуляторну роль відносно епітелійних клітин та обмеження активності Т-клітин і В-клітин. Припускають, що $\gamma\delta$ Т-клітини можуть стимулювати виживання епітелійних клітин, продукуючи фактор росту кератиноцитів [18; 30].

Таким чином, поглиблені дослідження та повне розкриття особливостей тісного морфо-функціонального взаємозв'язку імунної системи, зокрема ролі Т- і В-клітин під час гомеостазу тканини ясен і запального процесу, як і ролі факторів, пов'язаних із апоптозом у патогенезі ХГП, можуть суттєво допомогти у розробці нових терапевтичних стратегій, де ці фактори є важливою частиною місцевого запалення тканин пародонтального комплексу, що супроводжується значною втратою кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп.

Висновки. 1. Механізми, що є в основі прогресування захворювань тканин пародонта, залишаються до кінця не з'ясованими. Дослідження останніх десятиліть дозволили встановити, що апоптоз, або запрограмована загибель клітин, може бути одним із важливих

механізмів, що є в основі патофізіології прогресування захворювань тканин пародонта.

2. Під час перебігу патологічного процесу наявність патоген-асоційованих молекулярних структур викликає специфічні антимікробні імунні відповіді для контролю над інфекцією. За певних обставин клітини можуть регулювати (або «програмувати») свою загибель (апоптоз), щоб пристосувати імунну відповідь, таким чином змінюючи вплив, який їхня втрата матиме на оточення. Завершальним кроком сигнального шляху, що веде до апоптозу, є активація деяких протеаз, включно із каспазами та ендонуклеазами. Під час апоптозу клітини активація каспази може бути функціонально залучена до пошкодження тканин, пов'язаного з хронічним генералізованим пародонтитом.

3. Домінування клітин Th1 призводить до агресивного перебігу патологічного процесу, значної резорбції кістки і зменшення остеогенезу внаслідок підвищеної продукції IL-1 та IL-2. Водночас фаза Th2, що супроводжується підвищеною секрецією В-клітин – стимуляторів інтерлейкінів, виконує захисну функцію.

4. Під час запалення тканин пародонта активація окремих підтипів Т- і В-клітин, а також продукція ними цитокінів є вирішальними у тому, чи буде патологічний процес розвиватися як обернений у вигляді гінгівіту чи прогресуватиме як генералізований пародонтит із формуванням глибоких пародонтальних кишень та вертикальних кісткових дефектів.

Література:

1. Kassebaum N.J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.J., Marcenes W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*, 93 (11), 1045–53. doi: 10.1177/0022034514552491.
2. Cagnetta V., Patella V. (2012). The role of the immune system in the physiopathology of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 9(2), 85 фосфатидилсерін трансфераза 8.
3. Listyarifah D., Al-Samadi A., Salem A., Syaify A., Salo T., Tervahartiala T., Ainola M. (2017). Infection and apoptosis associated with inflammation in periodontitis: An immunohistologic study. *Oral Diseases*, 23(8), 1144–1154.
4. Tamura T., Zhai R., Takemura T., Ouhara K., Taniguchi Y., Hamamoto Y., Fujimori R., Kajiyama M., Matsuda S., Munenaga S., Fujita T., Mizuno N. (2022). Anti-Inflammatory Effects of Geniposidic Acid on Porphyromonas gingivalis-Induced Periodontitis in Mice. *Biomedicines*, 10(12), 3096. DOI: 10.3390/biomedicines10123096.
5. Köseoğlu S., Sağlam M., Pekbağrıyanık T., Savran L., Sütçü R. (2015). Level of Interleukin-35 in Gingival Crevicular Fluid, Saliva, and Plasma in



- Periodontal Disease and Health. *J Periodontol*, 86(8), 964–71. DOI: 10.1902/jop.2015.140666.
6. Christgen S., Tweedell R.E., Kanneganti T.D. (2022). Programming inflammatory cell death for therapy. *Pharmacol Ther*, 232, 108010. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.108010.
 7. Tsukasaki M. (2021). RANKL and osteoimmunology in periodontitis. *J Bone Miner Metab*, 39(1), 82–90. DOI: 10.1007/s00774-020-01165-3.
 8. Ravichandran K.S. (2010). Find-me and eat-me signals in apoptotic cell clearance: progress and conundrums. *J Exp Med*, 207(9), 1807–17. DOI: 10.1084/jem.20101157.
 9. Tang D., Kang R., Berghe T.V., Vandenabeele P, Kroemer G. (2019). The molecular machinery of regulated cell death. *Cell research*, 29(5), 347–364.
 10. Aral K., Aral C.A., Kapila Y. (2019). The role of caspase-8, caspase-9, and apoptosis inducing factor in periodontal disease. *J Periodontol*, 90(3), 288–294. DOI: 10.1002/JPER.17-0716.
 11. Jiang W., Deng Z., Dai X., Zhao W. (2021). PANoptosis: A New Insight Into Oral Infectious Diseases. *Front Immunol*, 12, 789610. DOI: 10.3389/fimmu.2021.789610.
 12. Wang L., Zhu Y., Zhang L., Guo L., Wang X., Pan Z., Jiang X., Wu F., He G. (2023). Mechanisms of PANoptosis and relevant small-molecule compounds for fighting diseases. *Cell Death Dis*, 14(12), 851. DOI: 10.1038/s41419-023-06370-2.
 13. Song B., Zhou T., Yang W.L., Liu J., Shao L.Q. (2017). Programmed cell death in periodontitis: recent advances and future perspectives. *Oral Dis*, 23(5), 609–619. DOI: 10.1111/odi.12574.
 14. Messmer U.K., Pfeilschifter J. (2000). New insights into the mechanism for clearance of apoptotic cells. *Bioessays*, 22(10), 878–81. DOI: 10.1002/1521-1878(200010)22:10<878::AID-BIES2>3.0.CO;2-J.
 15. Kaiser W.J., Sridharan H., Huang C., Mandal P., Upton J.W., Gough P.J., Sehon C.A., Marquis R.W., Bertin J., Mocarski E.S. (2013). Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *J Biol Chem*, 288(43), 31268–79. DOI: 10.1074/jbc.M113.462341.
 16. Abuhusseini H., Bashutski J.D., Dabiri D., Halubai S., Layher M., Klausner C., Makhoul H., Kapila Y. (2014). The role of factors associated with apoptosis in assessing periodontal disease status. *J Periodontol*, 85(8), 1086–95. DOI: 10.1902/jop.2013.130095.
 17. Lim J., Park H., Heisler J., Maculins T., Roose-Girma M., Xu M., McKenzie B., van Lookeren Campagne M., Newton K., Murthy A. (2019). Autophagy regulates inflammatory programmed cell death via turnover of RHIM-domain proteins. *Elife*, 8, e44452. DOI: 10.7554/eLife.44452.
 18. Figueredo C.M., Lira-Junior R., Love R.M. (2019). T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *Int J Mol Sci*, 20(16), 3949. DOI: 10.3390/ijms20163949.
 19. Rath-Deschner B., Nogueira A.V.B., Memmert S., Nokhbehsaim M., Augusto Cirelli J., Eick S., Miosge N., Kirschneck C., Kesting M., Deschner J., Jäger A., Damanaki A. (2021). Regulation of Anti-Apoptotic SOD2 and BIRC3 in Periodontal Cells and Tissues. *Int J Mol Sci*, 22(2), 591. DOI: 10.3390/ijms22020591.
 20. Aral K., Aral C.A., Kapila Y. (2019). The role of caspase-8, caspase-9, and apoptosis inducing factor in periodontal disease. *J Periodontol*, 90(3), 288–294. DOI: 10.1002/JPER.17-0716.
 21. Das P., Chopra M., Sun Y., Kerns D.G., Vastardis S., Sharma A.C. (2009). Age-dependent differential expression of apoptosis markers in the gingival tissue. *Arch Oral Biol*, 54(4), 329–36. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2009.01.008.
 22. Kawase T., Okuda K., Yoshie H. (2007). Extracellular ATP and ATPγS suppress the proliferation of human periodontal ligament cells by different mechanisms *J Periodontol*, 78, 748–756.
 23. Kurita-Ochiai T., Seto S., Suzuki N., Yamamoto M., Otsuka K., Abe K., Ochiai K. (2008). Butyric acid induces apoptosis in inflamed fibroblasts. *J Dent Res*, 87(1), 51–55. DOI: 10.1177/154405910808700108.
 24. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T.E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000, 64(1), 57–80. DOI: 10.1111/prd.12002.
 25. Campbell L., Millhouse E., Malcolm J., Culshaw S. (2016). T cells, teeth and tissue destruction - what do T cells do in periodontal disease? *Mol Oral Microbiol*, 31(6), 445–456. DOI: 10.1111/omi.12144.
 26. Cheng W.C., Saleh F., Abuaiisha Karim B., Hughes F.J., Taams L.S. (2018). Comparative analysis of immune cell subsets in peripheral blood from patients with periodontal disease and healthy controls. *Clin Exp Immunol*, 194(3), 380–390. DOI: 10.1111/cei.13205.
 27. Dutzan N., Konkel J.E., Greenwell-Wild T., Moutsopoulos N.M. (2016). Characterization of the human immune cell network at the gingival barrier. *Mucosal Immunol*, 9(5), 1163–1172. DOI: 10.1038/mi.2015.136.
 28. Zouali M. (2017). The emerging roles of B cells as partners and targets in periodontitis. *Autoimmunity*, 50(1), 61–70. DOI: 10.1080/08916934.2016.1261841.
 29. Liu S., Liu G., Luan Q., Ma Y., Yu X. (2022). Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide-Induced B Cell Differentiation by Toll-like Receptors 2 and 4. *Protein Pept Lett*, 29(1), 46–56. DOI: 10.2174/0929866528666211118085828.
 30. Oliver-Bell J., Butcher J.P., Malcolm J., MacLeod M.K., Adrados Planell A., Campbell L., Nibbs R.J., Garside P., McInnes I.B., Culshaw S. (2015). Periodontitis in the absence of B cells and specific anti-bacterial antibody. *Mol Oral Microbiol*, 30(2), 160–169. DOI: 10.1111/omi.12082.