

УДК: 616.314.17-002-053.2:612.017(048.8)

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ



Бабаджанова Нодира Таировна

Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Ташкент

БОЛАЛАРДА ПАРОДОНТ ЯЛЛИГЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ИММУНОЛОГИК МЕХАНИЗМЛАРИ: МУАММОНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИ

Бабаджанова Нодира Таировна

Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES IN CHILDREN: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Babajanova Nodira Tairovna

Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: nodirah28@gmail.com

Резюме. Болалардаги пародонтнинг яллигланиш касалликлари оғиз бўшлигининг энг кенг тарқалган патологияларидан бири бўлиб, замонавий стоматологиянинг долзарб тиббий-ижтимоий муаммоси ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташиқлоти маълумотларига кўра, улар тарқалиш бўйича стоматологик касалликлар орасида тиш қариесидан кейинги иккинчи ўринни эгаллайди, шу билан бирга 15–19 ёшдаги болалар орасида гингивитнинг тарқалиши 55–89 % га етади. Ушбу шарҳнинг мақсади — болаларда пародонтнинг яллигланиш касалликларининг ривожланишида иммунологик механизмларнинг ролини очиқ берувчи замонавий илмий маълумотларни таҳлил қилиш ҳамда яллигланишининг иммунологик биомаркёрларининг диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолашдан иборат. Мақолада сўнги йилларда чоп этилган ватан ва хорижий адабиётларнинг тизимли таҳлили натижалари — болалик даврида пародонтнинг яллигланиш касалликларининг эпидемиологияси, этиологияси, патогенези ва иммунологик жиҳатлари бўйича маълумотлар келтирилган. Ушбу касалликларнинг ривожланишида тиш юзасидаги микроб биоплёнкасининг агрессиясига қаршига қаратилган организмнинг иммун-яллигланиш жавоби асосий рол ўйнаши аниқланган, бунда пародонт тўқималарининг шикастланиш даражаси кўп жиҳатдан макроорганизмнинг иммун жавобининг индивидуал хусусиятлари билан белгиланади. Шарҳда туғма ва орттирилган иммунитетнинг фаолашиш механизмлари, шу жумладан Toll-га ўхшаши рецепторлар, нейтрофиллар ва макрофагларнинг яллигланиш жараёнидаги роли батафсил ёритилган. Патогенезнинг цитокинли концепциясига алоҳида эътибор берилган: болалардаги гингивитнинг оғир шаклларида провоспаль цитокинлар (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан ишончли тарзда юқори бўлиши, матрикс металлопротеиназа-8 (MMP-8) даражаси соғлом шахсларга нисбатан 10 баробардан кўпроқ ошиши мумкинлиги кўрсатилган. Иммун жавобнинг генетик жиҳатдан белгиланган хусусиятлари ҳам муҳим аҳамиятга эга: цитокинларни кодловчи IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α ва IL-10 генларининг полиморфизмлари пародонтнинг яллигланиш касалликларига индивидуал мойилликни белгилайди. Шарҳда сўлак ва милк суюқлигидаги биомаркёрларни (цитокинлар, MMP-8, RANKL/OPG нисбати, C-реактив оқсил) аниқлашга асосланган эрта ноинвазив диагностиканинг истиқболли йўналишлари ҳам муҳокама қилинган бўлиб, улар юқори диагностик аниқликни (AUC = 0,8–0,9) намоён этади. Хулоса. Болаларда пародонтнинг яллигланиш касалликлари микробиял, иммунологик ва генетик омилларнинг мураккаб ўзаро таъсири натижаси сифатида қаралмоқда. Иммунопатогенетик механизмларни янада чуқур ўрганиш ва биомаркёрларни клиник амалиётга жорий этиши ушбу патологиyani эрта ташиқлаш, профилактика қилиш ҳамда персонификацияланган даволашни такомиллаштириш учун муҳим аҳамиятга эга.

Калим сўзлар: пародонтнинг яллигланиш касалликлари, гингивит, пародонтит, болалар, иммунопатогенез, цитокинлар, IL-1 β , IL-6, TNF- α , матрикс металлопротеиназалар, сўлак биомаркёрлари, генетик полиморфизмлар, эрта ташиқлаш.

Abstract. Inflammatory periodontal diseases are among the most common oral pathologies in childhood and represent a relevant medico-social problem of modern dentistry. According to the World Health Organization, they rank second in prevalence among dental diseases after dental caries, with the prevalence of gingivitis reaching 55–89 % in the 15–19-

year-old age group. The aim of this review was to analyze the current scientific data on the role of immunological mechanisms in the development of inflammatory periodontal diseases in children and to assess the diagnostic and prognostic value of immunological inflammation biomarkers. The article presents the results of a systematic analysis of recent domestic and international literature on the epidemiology, etiology, pathogenesis, and immunological aspects of inflammatory periodontal diseases in childhood. It has been established that the immunoinflammatory response of the host organism to the microbial aggression of the dental biofilm plays a key role in the development of these diseases, while the extent of periodontal tissue damage is largely determined by individual features of the host immune response. The review provides a detailed examination of the activation mechanisms of innate and adaptive immunity, including the role of Toll-like receptors, neutrophils, and macrophages in the formation of the inflammatory reaction. Particular attention is paid to the cytokine concept of pathogenesis: it has been shown that the concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) in severe forms of gingivitis in children significantly exceeds those of the control group, while the level of matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) may increase more than tenfold compared with that in healthy individuals. Genetically determined features of the immune response are also of significant importance: polymorphisms of the cytokine genes IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , and IL-10 determine individual susceptibility to inflammatory periodontal diseases. The review also discusses promising areas of early non-invasive diagnostics based on the determination of biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid (cytokines, MMP-8, RANKL/OPG ratio, C-reactive protein), which demonstrate high diagnostic accuracy (AUC = 0.8–0.9). Conclusion. Inflammatory periodontal diseases in children are considered as the result of a complex interaction of microbial, immunological, and genetic factors. Further investigation of immunopathogenetic mechanisms and the implementation of biomarkers in clinical practice are of great importance for the improvement of early diagnosis, prevention, and personalized treatment of this pathology.

Keywords: inflammatory periodontal diseases, gingivitis, periodontitis, children, immunopathogenesis, cytokines, IL-1 β , IL-6, TNF- α , matrix metalloproteinases, salivary biomarkers, genetic polymorphisms, early diagnosis.

Введение. Воспалительные заболевания пародонта относятся к числу наиболее распространенных патологий полости рта и представляют значительную медико-социальную проблему как среди взрослого населения, так и в детском возрасте. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, воспалительные заболевания пародонта занимают второе место по распространенности среди стоматологических заболеваний после кариеса зубов. Наиболее высокая частота выявления воспалительных поражений тканей пародонта наблюдается в возрастных группах 15–19 лет, где распространенность достигает 55–89%, а также в группе 35–44 лет, где она составляет 65–98% [1, 2].

Особую актуальность данная проблема приобретает в детском возрасте, поскольку воспалительные заболевания пародонта у детей формируются под влиянием комплекса местных и системных факторов. К числу наиболее значимых относятся недостаточная гигиена полости рта, формирование зубного налета, особенности иммунной реактивности организма и влияние ортодонтических нарушений прикуса. Установлено, что сочетание этих факторов способствует раннему формированию хронического воспалительного процесса в тканях пародонта у детей [3]. По данным современных эпидемиологических исследований, признаки воспаления тканей пародонта выявляются у значительной части школьников. Так, в исследовании Liu et al. (2022), включавшем 2880 детей в возрасте 6–12 лет, распространенность гингивита составила 28,58%. Локализованная форма выявлялась у 24,3% детей, тогда как генерализованная форма диагностировалась у 4,2%. При этом не было выявлено статистически

значимых различий между мальчиками и девочками ($p > 0,05$) [4].

Формирование воспалительных заболеваний пародонта обусловлено сложным взаимодействием микробных факторов, иммунных механизмов макроорганизма и генетически детерминированных особенностей иммунного ответа. Современные представления о патогенезе данных заболеваний существенно изменились. Если ранее ключевым этиологическим фактором считалось воздействие зубного налета и микроорганизмов, то в настоящее время доказано, что основную роль в разрушении тканей пародонта играет иммуновоспалительный ответ организма на микробную агрессию [5].

Микробная биопленка зубного налета рассматривается как основной пусковой фактор воспаления, однако выраженность тканевых повреждений во многом определяется особенностями иммунного ответа макроорганизма. В норме между микробиотой полости рта и иммунной системой поддерживается динамическое равновесие. Нарушение данного баланса приводит к формированию хронического воспаления, активации провоспалительных цитокинов, дегенерации соединительной ткани и резорбции альвеолярной кости [6].

В последние годы особое внимание уделяется изучению иммунологических механизмов патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Было установлено, что в патогенезе заболевания ключевую роль играют провоспалительные цитокины, включая интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли α (TNF- α), а также ферменты матриксных металлопротеиназ, участвующие в дегенерации внеклеточного матрикса [5, 7].

Особый интерес представляет изучение биомаркеров воспаления в слюне и десневой жидкости. Ряд исследований показал, что уровни провоспалительных цитокинов в слюне могут использоваться в качестве ранних диагностических маркеров воспалительных заболеваний пародонта. Так, в исследовании Salim et al. (2023) было показано, что при тяжелой форме гингивита у детей концентрация IL-6 в слюне достигает 14,96 pg/mL, IL-1 β – 28,94 pg/mL, а уровень С-реактивного белка составляет 490 pg/mL, что достоверно превышает показатели контрольной группы [8].

Несмотря на значительный прогресс в изучении данной проблемы, многие аспекты иммунопатогенеза воспалительных заболеваний пародонта у детей остаются недостаточно изученными. В частности, продолжаются исследования роли генетических факторов, регуляции цитокинового ответа, а также возможностей применения иммунологических биомаркеров для ранней диагностики заболевания.

В связи с этим целью настоящего обзора является анализ современных научных данных о роли иммунологических механизмов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у детей, а также оценка диагностического и прогностического значения иммунологических маркеров воспаления.

Эпидемиология воспалительных заболеваний пародонта у детей. Воспалительные заболевания пародонта широко распространены среди детского населения и рассматриваются как важная медико-социальная проблема современной стоматологии. По данным эпидемиологических исследований, распространенность гингивита у детей школьного возраста варьирует в широких пределах в зависимости от региона, социально-экономических условий и уровня гигиены полости рта.

Одним из крупнейших эпидемиологических исследований является работа Liu et al. (2022), проведенная среди 2880 детей в возрасте от 6 до 12 лет. В ходе клинического обследования было установлено, что признаки гингивита выявлены у 28,58% обследованных детей. При этом локализованная форма заболевания была диагностирована у 701 ребенка (24,3%), тогда как генерализованный гингивит встречался значительно реже – у 122 детей (4,2%) [4].

Анализ гендерных различий показал, что распространенность заболевания среди мальчиков составила 28,3%, а среди девочек – 28,9%, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между полами ($p > 0,05$). При этом было установлено, что основными факторами риска развития гингивита у детей являются наличие зубного налета, зубного камня, скучен-

ность зубов и недостаточный уровень гигиены полости рта.

Результаты других исследований также подтверждают высокую распространенность воспалительных заболеваний пародонта у детей. Согласно данным Setyorini (2023), признаки воспаления десны выявляются у значительной части школьников и напрямую связаны с уровнем гигиены полости рта и количеством зубного налета [9].

Аналогичные результаты были получены в исследовании Olczak-Kowalczyk (2024), в котором было показано, что воспалительные заболевания пародонта являются одной из наиболее распространенных патологий полости рта у детей школьного возраста [10].

Высокая распространенность заболеваний пародонта у детей объясняется рядом факторов. В детском возрасте формирование навыков гигиены полости рта нередко является недостаточным, что способствует накоплению зубного налета и формированию микробной биопленки. Кроме того, в период сменного прикуса нередко наблюдаются аномалии положения зубов, создающие дополнительные условия для ретенции налета и развития воспалительного процесса.

Таким образом, данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительной распространенности воспалительных заболеваний пародонта у детей, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения механизмов их развития и разработки эффективных методов ранней диагностики и профилактики.

Микробиологические факторы развития воспалительных заболеваний пародонта. Развитие воспалительных заболеваний пародонта тесно связано с воздействием микробных факторов зубной биопленки. В настоящее время установлено, что ключевым этиологическим агентом воспаления тканей пародонта является микробное сообщество зубного налета, представляющее собой сложную биопленку, сформированную различными видами микроорганизмов, взаимодействующих между собой и с тканями макроорганизма.

Согласно современным представлениям, развитие воспалительных заболеваний пародонта является многоэтапным процессом, включающим микробную колонизацию зубной поверхности, активацию врожденного иммунного ответа, высвобождение провоспалительных медиаторов и последующее разрушение тканей пародонта. При этом ключевую роль в прогрессировании заболевания играет именно дисрегуляция иммунного ответа макроорганизма на бактериальную агрессию, приводящая к хроническому воспалению и деструкции альвеолярной кости [11].

Микробиота полости рта характеризуется значительным разнообразием. По данным современных исследований, в полости рта человека идентифицировано более 700 видов микроорганизмов, общее количество бактерий достигает 50-100 млрд бактериальных клеток [5]. При этом в десневой борозде обнаруживается более 500 различных штаммов бактерий, однако лишь ограниченное число микроорганизмов обладает выраженными пародонтопатогенными свойствами [2].

Согласно данным ряда исследований, среди всего многообразия микрофлоры зубного налета только от 3 до 20 видов бактерий играют ведущую роль в развитии воспалительных заболеваний пародонта. К числу наиболее значимых пародонтопатогенов относятся *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythus*, *Campylobacter spp.* и *Eikenella corrodens* [2].

Формирование зубной биопленки является многоэтапным процессом, включающим адгезию микроорганизмов к поверхности зуба, их последующую колонизацию и образование сложной микробной экосистемы. Первоначально на поверхности зуба формируется пелликула – тонкая органическая пленка, состоящая из гликопротеинов слюны. На следующем этапе происходит адгезия первичных колонизаторов, преимущественно грамположительных кокков, таких как *Streptococcus spp.* и *Actinomyces spp.* По мере созревания биопленки происходит присоединение анаэробных микроорганизмов, обладающих более выраженным патогенным потенциалом.

Изменение микробного состава биопленки сопровождается переходом от преимущественно аэробной грамположительной флоры к анаэробной грамотрицательной микрофлоре, что рассматривается как один из ключевых этапов развития воспалительных заболеваний пародонта [6]. Данный процесс сопровождается увеличением продукции бактериальных токсинов, ферментов и метаболитов, оказывающих повреждающее действие на ткани пародонта.

В клинических исследованиях показано, что состав микробиоты десневой борозды существенно изменяется в зависимости от формы и тяжести заболевания. Так, при катаральном гингивите преимущественно выявляется кокковая микрофлора. Согласно данным Дзюбы и соавт. (2019), наиболее часто обнаруживаются *Streptococcus salivarius* (66,7%), *Staphylococcus epidermidis* (61,9%), *Staphylococcus haemolyticus* (57,7%) и *Peptostreptococcus spp.* (52,3%). При прогрессировании воспалительного процесса и развитии пародонтита наблюдается увеличение доли анаэробной бациллярной микрофлоры, обладающей более выраженным патогенным потенциалом [2].

Микроорганизмы зубной биопленки способны оказывать повреждающее действие на ткани пародонта как напрямую, так и опосредованно через активацию иммунного ответа организма. Прямое повреждение тканей связано с продукцией бактериальных ферментов, включая коллагеназы, протеазы и гиалуронидазы, которые способствуют разрушению компонентов внеклеточного матрикса. Кроме того, бактериальные эндотоксины, прежде всего липополисахариды грамотрицательных бактерий, обладают выраженными антигенными свойствами и способны инициировать развитие воспалительного процесса в тканях пародонта [2].

Наряду с прямым повреждающим действием микроорганизмы активируют иммунновоспалительные механизмы макроорганизма. Бактериальные антигены взаимодействуют с рецепторами врожденного иммунитета, включая Toll-подобные рецепторы эпителиальных клеток и иммунокомпетентных клеток, что приводит к активации сигнальных путей воспаления и усиленной продукции провоспалительных медиаторов [6].

Следовательно, микробная биопленка выступает основным инициирующим фактором воспалительных заболеваний пародонта. В то же время степень повреждения тканей определяется не только количеством и составом микроорганизмов, но и особенностями иммунного ответа организма. В связи с этим в настоящее время воспалительные заболевания пародонта рассматриваются как результат сложного взаимодействия микробных факторов и иммунологических механизмов макроорганизма.

Иммунологические механизмы воспаления в тканях пародонта. В последние десятилетия произошел значительный пересмотр представлений о патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Если ранее основная роль отводилась непосредственному повреждающему действию микроорганизмов зубного налета, то современные исследования показывают, что ключевым фактором разрушения тканей пародонта является иммунновоспалительный ответ организма на бактериальную агрессию [5].

В норме между микробиотой полости рта и иммунной системой поддерживается динамическое равновесие, обеспечивающее сохранение структурной и функциональной целостности тканей пародонта. Нарушение данного баланса приводит к активации врожденного и адаптивного иммунного ответа, сопровождающегося развитием воспалительного процесса [7].

Первичная реакция иммунной системы на проникновение бактериальных антигенов реализуется через механизмы врожденного иммунитета. Клетки эпителия десневой борозды и соединительной ткани экспрессируют Toll-подобные ре-

цепторы (TLR), способные распознавать патоген-ассоциированные молекулярные структуры микроорганизмов. Взаимодействие бактериальных компонентов, прежде всего липополисахаридов грамотрицательных бактерий, с данными рецепторами приводит к активации внутриклеточных сигнальных каскадов и запуску воспалительной реакции [6].

Одним из ранних этапов иммунного ответа является миграция клеток врожденного иммунитета в очаг воспаления. В первые часы после воздействия патогенных микроорганизмов в ткани пародонта активно мигрируют нейтрофилы и макрофаги, выполняющие фагоцитарную функцию. Данные клетки обеспечивают элиминацию микроорганизмов посредством фагоцитоза, продукции реактивных форм кислорода и высвобождения лизосомальных ферментов.

Однако чрезмерная активация данных механизмов приводит не только к уничтожению микроорганизмов, но и к повреждению собственных тканей организма. В процессе воспалительной реакции нейтрофилы и макрофаги выделяют широкий спектр биологически активных веществ, включая протеолитические ферменты, цитокины и свободные радикалы, способствующие деградации компонентов внеклеточного матрикса [7].

Важную роль в развитии воспалительного процесса играют изменения в клеточном составе иммунной системы. По данным исследований Дзюбы и соавт. (2019), при воспалительных заболеваниях пародонта наблюдаются значительные нарушения показателей клеточного иммунитета. Так, при гингивите отмечается снижение содержания Т-лимфоцитов в среднем в 2 раза, тогда как при пародонтите данный показатель уменьшается приблизительно в 2,5 раза по сравнению с показателями здоровых лиц.

Дополнительным свидетельством нарушения иммунной регуляции является изменение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. Установлено, что показатель Th/Ts при гингивите снижается в 4,2 раза, а при пародонтите – в 5,6 раза по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о формировании иммунодефицитного состояния и нарушении регуляции иммунного ответа [2].

Наряду с изменениями клеточного иммунитета происходят нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов. Согласно данным ряда исследований, при хронических формах воспалительных заболеваний пародонта наблюдается снижение бактерицидной активности фагоцитов, а также нарушение их хемотаксической функции. Данные изменения приводят к снижению эффективности элиминации микроорганизмов и поддержанию хронического воспалительного процесса в тканях пародонта.

В развитии иммуновоспалительных реакций также участвуют клетки адаптивного иммунитета. В очаге воспаления увеличивается количество лимфоцитов, в том числе Т- и В-клеток, а также плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины. Установлено, что при воспалительных заболеваниях пародонта происходит изменение соотношения иммуноглобулинов различных классов в десневой жидкости. На ранних стадиях заболевания отмечается увеличение концентрации IgA и IgM, тогда как по мере прогрессирования воспалительного процесса возрастает уровень IgG, что отражает усиление гуморального иммунного ответа [2].

В развитии воспалительного процесса также участвуют клетки соединительной ткани и эндотелия сосудов. Фибробласты, эндотелиальные клетки и тучные клетки способны продуцировать широкий спектр медиаторов воспаления, включая простагландины, лейкотриены, гистамин и брадикинин, которые усиливают сосудистую проницаемость, стимулируют миграцию иммунных клеток и поддерживают воспалительный процесс.

Особое значение в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта имеют матриксные металлопротеиназы (ММП), представляющие собой группу ферментов, участвующих в деградации компонентов внеклеточного матрикса. Под действием провоспалительных цитокинов активируется синтез данных ферментов, что приводит к разрушению коллагеновых волокон соединительной ткани и прогрессированию воспалительного процесса. В частности, в исследованиях было показано, что уровень ММП-8 у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта может увеличиваться более чем в 10 раз по сравнению с показателями здоровых лиц [5].

Современные исследования показывают, что хроническое воспаление тканей пародонта может оказывать системное влияние на организм. Провоспалительные цитокины и медиаторы воспаления, продуцируемые в очаге пародонтального воспаления, способны поступать в системный кровоток и участвовать в формировании хронического системного воспаления. В ряде исследований показано, что воспалительные заболевания пародонта ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, что подчеркивает их значение как фактора системной патологии [12].

Таким образом, современные представления о патогенезе воспалительных заболеваний пародонта рассматривают данную патологию как результат сложного взаимодействия микробных факторов и иммунной системы организма. Бактериальная биопленка выступает инициатором воспаления, однако ключевую роль в разрушении тканей играют иммуновоспалительные механиз-

мы, включающие активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета, продукцию медиаторов воспаления и деградацию компонентов внеклеточного матрикса.

Роль цитокинов и медиаторов воспаления в патогенезе заболеваний пародонта. Цитокины представляют собой низкомолекулярные регуляторные белки, обеспечивающие взаимодействие клеток иммунной системы и координацию воспалительного ответа. В последние годы сформировалась так называемая цитокиновая концепция патогенеза воспалительных заболеваний пародонта, согласно которой развитие и прогрессирование воспалительного процесса во многом определяется балансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [2, 7].

Под действием бактериальных компонентов зубной биопленки, прежде всего липополисахаридов грамотрицательных бактерий, происходит активация клеток врожденного иммунитета – макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток. Данные клетки начинают активно продуцировать провоспалительные медиаторы, включая интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерферон γ (IFN- γ), которые обеспечивают развитие и поддержание воспалительного процесса в тканях пародонта [6].

Одним из ключевых медиаторов воспаления является интерлейкин-1 β (IL-1 β). Этот цитокин играет центральную роль в инициации воспалительной реакции, стимулируя активацию нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, а также индуцируя синтез других медиаторов воспаления. Кроме того, IL-1 β стимулирует продукцию матриксных металлопротеиназ, что способствует деградации коллагеновых волокон и разрушению соединительной ткани пародонта [2].

Исследования показывают, что концентрация IL-1 β значительно увеличивается при воспалительных заболеваниях пародонта. Так, в экспериментальных моделях гингивита было показано, что уровень данного цитокина может возрастать более чем в 6 раз по сравнению с исходными значениями, что свидетельствует о его ключевой роли в патогенезе заболевания [13].

Не менее важную роль играет интерлейкин-6 (IL-6), который участвует в регуляции иммунного ответа, стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов. IL-6 также активирует синтез белков острой фазы воспаления и способствует усилению воспалительной реакции. Повышенные уровни данного цитокина обнаруживаются как в слюне, так и в десневой жидкости пациентов с заболеваниями пародонта.

В исследовании Salim et al. (2023), проведенном среди детей в возрасте 4-14 лет, было показано, что при тяжелой форме гингивита концен-

трация IL-6 в слюне достигает 14,96 pg/mL, тогда как в контрольной группе она составляет 9,506 pg/mL. При этом уровень IL-1 β увеличивается до 28,94 pg/mL, а концентрация С-реактивного белка достигает 490 pg/mL, что значительно превышает показатели здоровых детей [8].

Аналогичные данные получены в исследовании Rinderknecht et al. (2022), в котором анализировался цитокиновый профиль слюны у детей с воспалительными заболеваниями пародонта. Было установлено, что уровень IL-1 β увеличивается приблизительно в 2 раза, концентрация IL-6 – в 2,5 раза, а уровни IL-8 и IL-10 повышаются в среднем в 1,6 раза по сравнению с показателями здоровых детей [14].

Существенную роль в развитии воспалительного процесса играет фактор некроза опухоли α (TNF- α). Данный цитокин продуцируется преимущественно макрофагами и моноцитами и обладает выраженными провоспалительными свойствами. TNF- α усиливает проницаемость сосудистой стенки, стимулирует миграцию иммунных клеток в очаг воспаления и активирует синтез протеолитических ферментов. Кроме того, данный цитокин стимулирует активность остеокластов и ингибирует функцию остеобластов, что способствует резорбции альвеолярной кости [2].

Важную роль в разрушении тканей пародонта играет взаимодействие цитокинов с системой матриксных металлопротеиназ. Под действием IL-1 β и TNF- α активируется синтез ферментов семейства ММР, которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса соединительной ткани. В частности, ММР-8, являющаяся одной из основных коллагеназ пародонта, активно разрушает коллагеновые волокна периодонтальной связки. По данным исследований, уровень данного фермента у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта может увеличиваться более чем в 10-13 раз по сравнению со здоровыми лицами [5].

Наряду с провоспалительными цитокинами значительную роль в регуляции воспалительного процесса играют противовоспалительные медиаторы, включая IL-4 и IL-10. Данные цитокины ограничивают интенсивность воспалительной реакции, подавляя синтез провоспалительных медиаторов и регулируя активность иммунных клеток. Однако при воспалительных заболеваниях пародонта наблюдается нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, что приводит к поддержанию хронического воспалительного процесса [2].

В совокупности, представленные данные показывают, что цитокины являются ключевыми медиаторами иммунновоспалительных реакций в тканях пародонта. Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными медиато-

рами способствует поддержанию хронического воспаления, дегенерации соединительной ткани и резорбции альвеолярной кости. В связи с этим изучение цитокинового профиля слюны и десневой жидкости рассматривается как перспективное направление ранней диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

Генетические факторы предрасположенности к заболеваниям пародонта. В последние годы все большее внимание уделяется изучению генетических факторов, определяющих индивидуальную восприимчивость организма к воспалительным заболеваниям пародонта. Современные исследования показывают, что развитие и тяжесть воспалительного процесса во многом зависят не только от микробных факторов, но и от генетически обусловленных особенностей иммунного ответа [5].

Согласно современным представлениям, воспалительные заболевания пародонта относятся к мультифакторным заболеваниям, развитие которых определяется взаимодействием микробных, иммунологических и генетических факторов. При этом генетическая предрасположенность может проявляться в виде повышенной продукции провоспалительных цитокинов, измененной активности иммунных клеток и нарушений регуляции воспалительного ответа.

Результаты метааналитических исследований подтверждают значительную роль генетических полиморфизмов в формировании индивидуальной восприимчивости к заболеваниям пародонта. В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем данные многочисленных генетических исследований, было показано, что вариации генов провоспалительных цитокинов, прежде всего IL-1 β , IL-6 и TNF- α , могут существенно увеличивать риск развития воспалительных заболеваний пародонта. В то же время полиморфизмы генов противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, способны оказывать протективное влияние, ограничивая выраженность воспалительного ответа [15].

Одним из наиболее изученных генетических факторов является полиморфизм генов интерлейкина-1. Было установлено, что вариации в генах IL-1 α и IL-1 β могут приводить к повышенной продукции данных цитокинов в ответ на бактериальную стимуляцию, что способствует усилению воспалительного процесса в тканях пародонта.

Метаанализ, проведенный Yin et al. (2016), включавший результаты шести исследований, охватывающих 336 пациентов с периодонтитом и 366 здоровых лиц, показал статистически значимую связь между полиморфизмами генов IL-1 α (rs17561) и IL-1 β (rs1143634) и риском развития воспалительных заболеваний пародонта. Было

установлено, что носительство аллеля T данных генов ассоциировано с повышенной восприимчивостью к заболеванию. При этом у носителей генотипов TC и TT риск развития периодонтита был достоверно выше по сравнению с лицами с генотипом CC [16].

Дальнейшие исследования подтвердили важную роль генетических факторов в формировании индивидуальной чувствительности тканей пародонта к воспалению. В частности, в работе Mazurek-Mochol (2024) показано, что генетические вариации, влияющие на регуляцию иммунного ответа, могут определять интенсивность воспалительной реакции и скорость прогрессирования заболевания. Авторы отмечают, что полиморфизмы генов цитокинов, рецепторов врожденного иммунитета и молекул межклеточной сигнализации могут существенно модифицировать клиническое течение воспалительных заболеваний пародонта [17].

Особый интерес представляет роль генетических факторов в регуляции продукции цитокинов. Повышенная экспрессия провоспалительных медиаторов, таких как IL-1 β , IL-6 и TNF- α , у генетически предрасположенных лиц может приводить к усиленной активации воспалительных каскадов и более выраженному разрушению тканей пародонта.

По данным современных обзоров, посвященных генетическим предикторам воспалительных заболеваний пародонта, на сегодняшний день описано более 300 генетических полиморфизмов, потенциально связанных с развитием данной патологии. Однако наличие таких генетических вариантов не является абсолютным диагностическим критерием заболевания и отражает лишь повышенную предрасположенность организма к развитию воспалительного процесса при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды [18].

Современные исследования также подтверждают, что генетические вариации могут влиять на функционирование клеток врожденного иммунитета, включая нейтрофилы и макрофаги, а также на активность ферментов, участвующих в дегенерации внеклеточного матрикса. По данным Neurath и Kesting (2024), генетические особенности регуляции иммунного ответа способны определять индивидуальную реактивность тканей пародонта и формировать различную степень восприимчивости к воспалительным заболеваниям [19].

Следует отметить, что генетическая предрасположенность не является самостоятельной причиной развития заболевания, однако она может значительно усиливать влияние микробных факторов и способствовать более тяжелому течению воспалительного процесса. В связи с этим

изучение генетических маркеров восприимчивости рассматривается как перспективное направление для ранней диагностики и персонализированного подхода к профилактике и лечению заболеваний пародонта.

Полученные данные позволяют заключить, что генетические факторы играют важную роль в развитии воспалительных заболеваний пародонта. Полиморфизмы генов цитокинов и других иммунорегуляторных молекул могут определять индивидуальные особенности иммунного ответа, влияя на риск развития заболевания и тяжесть его клинического течения.

Биомаркеры слюны и десневой жидкости в диагностике заболеваний пародонта. В современной стоматологии большое внимание уделяется поиску биомаркеров, позволяющих осуществлять раннюю диагностику воспалительных заболеваний пародонта. Традиционные клинические методы диагностики, основанные на оценке индексов гигиены, кровоточивости десен и глубины пародонтальных карманов, позволяют выявлять заболевание уже на стадии сформировавшихся структурных изменений тканей. В связи с этим актуальным направлением современной стоматологии является разработка лабораторных методов диагностики, основанных на анализе биологических жидкостей полости рта.

Наиболее перспективными диагностическими субстратами являются слюна и десневая жидкость, которые содержат широкий спектр биологически активных молекул, отражающих состояние тканей пародонта и интенсивность воспалительного процесса. Преимуществом данных биологических материалов является их доступность, неинвазивность получения и возможность многократного динамического мониторинга.

Одними из наиболее информативных биомаркеров воспаления являются провоспалительные цитокины. В многочисленных исследованиях показано, что концентрации интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, а также фактора некроза опухоли α (TNF- α) значительно повышаются при воспалительных заболеваниях пародонта.

В исследовании Salim et al. (2023), посвященном анализу диагностической ценности цитокинов слюны у детей, было показано, что концентрация IL-6 у пациентов с выраженным гингивитом достигает 14,96 pg/mL, тогда как в контрольной группе она составляет 9,506 pg/mL. Уровень IL-1 β увеличивается до 28,94 pg/mL, а концентрация С-реактивного белка достигает 490 pg/mL, что значительно превышает показатели здоровых детей.

При проведении ROC-анализа было установлено, что IL-1 β и CRP обладают высокой диагностической точностью для выявления воспалительных заболеваний пародонта. Площадь под

ROC-кривой (AUC) для данных показателей находилась в диапазоне 0,8-0,9, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности данных маркеров [8].

Дополнительные данные были получены в исследовании Rinderknecht et al. (2022), в котором проводился анализ цитокинового профиля слюны у детей с гингивитом. Авторы установили, что уровень IL-1 β увеличивается примерно в 2 раза, концентрация IL-6 возрастает в 2,5 раза, а уровни IL-8 и IL-10 повышаются приблизительно в 1,6 раза по сравнению с показателями здоровых детей [14].

Помимо цитокинов важную диагностическую ценность имеют ферменты, участвующие в разрушении внеклеточного матрикса тканей пародонта. Одним из наиболее изученных ферментов является матриксная металлопротеиназа-8 (MMP-8), которая участвует в деградации коллагеновых волокон периодонтальной связки.

По данным ряда исследований, уровень MMP-8 в слюне пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта значительно превышает показатели здоровых лиц. В метаанализе, охватывающем десять клинических исследований с участием 864 пациентов, повышение концентрации данного фермента было выявлено в большинстве случаев воспалительных заболеваний пародонта [5].

Дополнительные данные о диагностической значимости биомаркеров слюны представлены в исследованиях Belström (2017), в которых была установлена связь между уровнем цитокинов IL-1 β , IL-8, VEGF и клиническими проявлениями воспаления тканей пародонта. Авторы отмечают, что повышение концентрации данных молекул может наблюдаться еще до появления выраженных клинических симптомов заболевания [20].

Особое внимание в последние годы уделяется изучению соотношения факторов, регулирующих резорбцию костной ткани. Одним из таких показателей является соотношение RANKL/OPG, отражающее баланс между процессами костеобразования и костной резорбции. Повышение уровня RANKL при одновременном снижении концентрации остеопротегерина (OPG) рассматривается как один из ключевых механизмов разрушения альвеолярной кости при воспалительных заболеваниях пародонта.

Современные исследования свидетельствуют о высокой диагностической ценности биомаркеров слюны и десневой жидкости. Определение уровней цитокинов, ферментов и других молекулярных маркеров может способствовать раннему выявлению воспалительных заболеваний пародонта и оценке эффективности проводимого лечения.

Заключение. Представленные данные литературы показывают, что воспалительные заболевания пародонта формируются в результате комплексного взаимодействия микробной биопленки, иммуновоспалительных механизмов и генетически обусловленных особенностей реактивности организма. Бактериальная биопленка зубного налета выступает иницирующим фактором воспаления, однако основную роль в разрушении тканей пародонта играет иммуновоспалительный ответ организма.

В процессе воспалительной реакции активируются клетки врожденного и адаптивного иммунитета, включая нейтрофилы, макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Данные клетки продуцируют широкий спектр медиаторов воспаления, среди которых ключевую роль играют провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α . Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами приводит к поддержанию хронического воспалительного процесса, деградации соединительной ткани и резорбции альвеолярной кости.

Современные исследования также подтверждают значительную роль генетических факторов в формировании индивидуальной восприимчивости к заболеваниям пародонта. Полиморфизмы генов цитокинов и других иммунорегуляторных молекул могут определять особенности иммунного ответа и влиять на тяжесть течения воспалительного процесса.

В последние годы особый интерес представляет изучение биомаркеров слюны и десневой жидкости. Определение концентраций цитокинов, матриксных металлопротеиназ и других молекулярных маркеров позволяет выявлять воспалительные изменения на ранних стадиях заболевания и может рассматриваться как перспективное направление диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

Следует отметить, что дальнейшее изучение иммунологических механизмов развития воспалительных заболеваний пародонта имеет важное значение для совершенствования методов ранней диагностики, профилактики и лечения данной патологии.

Литература:

1. Дзюба Е. В., Нагаева М. О., Жданова Е. В. Роль иммунологических процессов в развитии воспалительных заболеваний пародонта // Проблемы стоматологии. — 2019.
2. Микляев С. В., Леонова О. М., Сущенко А. В. Анализ распространённости хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 2.

3. Тихомирова Е. А. Генетические предикторы развития пародонтита: проблемы и перспективы // Пародонтология. — 2022. — Т. 27, № 1. — С. 32–60. doi: 10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59
4. Belstrøm D., Damgaard C., Könönen E., Gürsoy M., Holmstrup P., Gürsoy U. K. Salivary cytokine levels in early gingival inflammation // Journal of Oral Microbiology. — 2017. — Vol. 9, No. 1. — P. 1364101. doi: 10.1080/20002297.2017.1364101
5. Chandrasekaran S., Mahendra L., Mahendra J. Cytokines: The immune warriors in periodontal health and disease // International Journal of Pharmaceutical Research. — 2020. doi: 10.31838/ijpr/2021.13.01.009
6. Das N. Role of immunobiology in periodontal disease: current and emerging paradigms // International Journal of Scientific Research. — 2020.
7. Elburki M. S. The etiology and pathogenesis of periodontal disease // BAOJ Dentistry. — 2018.
8. Foia L. Cytokines' involvement in periodontal changes // Cytokines. — 2020. doi: 10.5772/intechopen.89999
9. Kowalski J., Nowak M., Górski B. What has immunology brought to periodontal disease in recent years? // Archives of Immunology and Therapy Experimental. — 2022. doi: 10.1007/s00005-022-00662-9
10. Liu X., Li H. A systematic review and meta-analysis on multiple cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of periodontitis // Frontiers in Immunology. — 2022. doi: 10.3389/fimmu.2021.713198
11. Liu X., Xu J., Li S., et al. The prevalence of gingivitis and related risk factors in schoolchildren aged 6–12 years old // BMC Oral Health. — 2022. — Vol. 22. — P. 623. doi: 10.1186/s12903-022-02670-9
12. Martínez-García M., Hernández-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: An overview // Frontiers in Physiology. — 2021. doi: 10.3389/fphys.2021.709438
13. Mazurek-Mochol M., Bonsmann T., Mochol M., Poniewierska-Baran A., Pawlik A. The role of interleukin-6 in periodontitis and its complications // International Journal of Molecular Sciences. — 2024. — Vol. 25, No. 4. — P. 2146. doi: 10.3390/ijms25042146
14. Neurath N., Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets // Frontiers in Immunology. — 2024. doi: 10.3389/fimmu.2024.1435054
15. Olczak-Kowalczyk D., Turska-Szybka A., Studnicki M., et al. Gingivitis and its causes in children aged 3–7 years // Diagnostics. — 2024. doi: 10.3390/diagnostics14232690
16. Rinderknecht C., Filippi C., Ritz N., et al. Associations between salivary cytokines and oral health, age, and sex in healthy children // Scientific Reports.

- 2022. — Vol. 12. — P. 15991. doi: 10.1038/s41598-022-20475-2
17. Safarov Sh. U. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of chronic periodontitis in children // American Journal of Medicine and Medical Sciences. — 2024. doi: 10.5923/j.ajmms.20241402.45
18. Salim A., Angelova S., Roussev B. Salivary interleukin-6, interleukin-1 β , and C-reactive protein as a diagnostic tool for plaque-induced gingivitis in children // Applied Sciences. — 2023. doi: 10.3390/app13085046
19. Setyorini D., Budirahardjo R., Handayani F. N., Wahyukundari M. A., Yani R. W. E. The prevalence of gingivitis in school student age 9–12 years at Biting 01 Elementary School, Arjasa Agroindustrial Region, Jember District // Galore International Journal of Health Sciences and Research. — 2023. — Vol. 8, No. 4. — P. 17–22. doi: 10.52403/gijhsr.20230402
20. Yin W. T., Pan Y. P., Lin L. Association between IL-1 α rs17561 and IL-1 β rs1143634 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis // Genetics and Molecular Research. — 2016. — Vol. 15, No. 1. — P. 10.4238/gmr.15017325. doi: 10.4238/gmr.15017325

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПАРОДОНТА У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ
СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

Бабаджанова Н.Т.

Резюме. Воспалительные заболевания пародонта относятся к числу наиболее распространённых патологий полости рта в детском возрасте и представляют собой актуальную медико-социальную проблему современной стоматологии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, они занимают второе место по распространённости среди стоматологических заболеваний после кариеса, причём в возрастной группе 15–19 лет распространённость гингивита достигает 55–89 %. Цель настоящего обзора — провести анализ современных научных данных о роли иммунологических механизмов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у детей, а также оценить диагностическое и прогностическое зна-

чение иммунологических биомаркеров воспаления. В статье представлены результаты систематического анализа отечественной и зарубежной литературы за последние годы, посвящённой эпидемиологии, этиологии, патогенезу и иммунологическим аспектам воспалительных заболеваний пародонта в детском возрасте. Установлено, что ключевую роль в развитии данных заболеваний играет иммунновоспалительный ответ организма на микробную агрессию зубной биоплёнки, при этом степень повреждения тканей пародонта во многом определяется индивидуальными особенностями иммунного ответа макроорганизма. В обзоре подробно рассмотрены механизмы активации врождённого и адаптивного иммунитета, в том числе роль Toll-подобных рецепторов, нейтрофилов и макрофагов в формировании воспалительной реакции. Особое внимание уделено цитокиновой концепции патогенеза: показано, что концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) при тяжёлых формах гингивита у детей достоверно превышает показатели контрольной группы, а уровень матриксной металлопротеиназы-8 (MMP-8) может увеличиваться более чем в 10 раз по сравнению с показателями здоровых лиц. Существенное значение имеют генетически обусловленные особенности иммунного ответа: полиморфизмы генов цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-10 определяют индивидуальную восприимчивость к воспалительным заболеваниям пародонта. В обзоре также обсуждаются перспективные направления ранней неинвазивной диагностики, основанные на определении биомаркеров слюны и десневой жидкости (цитокины, MMP-8, соотношение RANKL/OPG, С-реактивный белок), демонстрирующие высокую диагностическую точность (AUC = 0,8–0,9). Заключение. Воспалительные заболевания пародонта у детей рассматриваются как результат сложного взаимодействия микробных, иммунологических и генетических факторов. Дальнейшее изучение иммунопатогенетических механизмов и внедрение биомаркеров в клиническую практику имеют важное значение для совершенствования ранней диагностики, профилактики и персонализированного лечения данной патологии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания пародонта, гингивит, пародонтит, дети, иммунопатогенез, цитокины, IL-1 β , IL-6, TNF- α , матриксные металлопротеиназы, биомаркеры слюны, генетические полиморфизмы, ранняя диагностика.