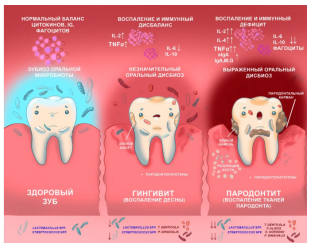
Оригинальная исследовательская статья

ТАКСОНОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРАЛЬНЫХ МИКРОБИОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

И. А. Гимранова[1]*, Г. М. Акмалова[1], Е. М. Гареев[1], В. А. Гриценко[2]



[1] Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Россия, Уфа
[2] Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), 460000, Россия, Оренбург

* Автор-корреспондент: mia8408@mail.ru

Резюме: Обоснование роли пародонтопатогенных микроорганизмов при воспалительных заболеваниях пародонта и запускаемого ими иммунного ответа в 1патогенезе может открыть новые возможности для диагностики, профилактики и лечения данной патологии.

Цель — анализ взаимосвязей между таксономическими особенностями микробиома содержимого десневой борозды / пародонтального кармана и иммунологическими показателями у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) различной степени тяжести.

Материалы и методы. Проводили секвенирование гена 16S рРНК в соответствии с протоколом Illumina для определения видового состава микробиома содержимого десневой борозды и пародонтального кармана 84 пациентов. В отобранных образцах методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов. В периферической крови обследованных лиц оценивали содержание иммуноглобулинов A, M и G и фагоцитарной активности нейтрофилов. Статистическая обработка данных и их корреляционный анализ проводились с помощью программного пакета Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в ротовой жидкости повышались уровни *ИЛ*-2, ФНОα и *ИЛ*-4, а также sIgA на фоне статистически значимого снижения уровней *ИЛ*-6 и *ИЛ*-10. В периферической крови у пациентов с ХГП отмечались дисиммуноглобулинемия и снижение фагоцитарной активности лейкоцитов. Выявлены значимая «положительная» корреляция между наличием в оральном микробиоме представителей вида V. dispar и повышением уровней ФНОα, *ИЛ*-2, *ИЛ*-4 и sIgA ($\tau = 0{,}27\ldots0{,}36$, $p < 0{,}05$), а также «отрицательная» корреляция встречаемости ассоциации *F. nucleatum*, *T. forsythia* и *F. alocis* с рядом иммунологических показателей — ФНОα, *ИЛ*-2, *ИЛ*-4, sIgA, IgA, IgM, IgG ($\tau = -0{,}57\ldots-0{,}86$, $p < 0{,}01$).

Заключение. Присутствие в оральном микробиоме у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *F. alocis* и *V. dispar* приводит к угнетению клеточного и гуморального звеньев иммунитета и является потенциальным биомаркером тяжелого прогрессирующего течения заболевания, что необходимо учитывать при проведении комплексной терапии.

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, микробиом, *Porphyromonas gingivalis*, *Filifactor alocis*, *Veillonella dispar*, иммунный статус, цитокины

Для цитирования:

Гимранова И. А., Акмалова Г. М., Гареев Е. М., Гриценко В. А. Таксономические особенности оральных микробиомов у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и их взаимосвязь с иммунологическими показателями. *Современные направления в биомедицине.* 2026;2(1):124—136. https://doi.org/10.5922/ATB-2026-2-1-8

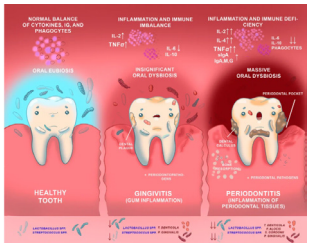
Поступила
12.03.2026 г.
Прошла рецензирование
24.04.2026 г.
Принята к печати
28.04.2026 г.
Опубликована
09.09.2026 г.

© Гимранова И. А., Акмалова Г. М., Гареев Е. М., Гриценко В. А., 2026
© Оформление, БФУ им. И. Канта, 2026

Original research article

TAXONOMIC COMPOSITION OF THE ORAL MICROBIOME AND ITS RELATIONSHIP WITH IMMUNE PARAMETERS IN PERIODONTAL INFLAMMATORY DISEASE

I. A. Gimranova[1]*, G. M. Akmalova[1], E. M. Gareev[1], V. A. Gritsenko[2]



[1] Bashkir State Medical University (BSMU), 450008, Ufa, Russia
[2] Orenburg Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences), 460000, Orenburg, Russia

* Correspondence: mia8408@mail.ru

Abstract: Elucidating the role of periodontopathogenic microorganisms in inflammatory periodontal diseases and the immune response they trigger in the pathogenesis may open up new opportunities for the diagnosis, prevention, and treatment of this pathology.

The **aim** is to analyze the relationships between the taxonomic features of the microbiome of the gingival sulcus/periodontal pocket contents and immunological indicators in patients with gingivitis and chronic generalized periodontitis (CGP) of varying severity.

Materials and methods. The 16S rRNA gene was sequenced according to the Illumina protocol to determine the species composition of the microbiome in the gingival sulcus and periodontal pocket of 84 patients. The concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines was determined in the selected samples using enzyme-linked immunosorbent assay. The peripheral blood of the patients was evaluated for the content of immunoglobulins A, M, and G and the phagocytic activity of neutrophils. Statistical data processing and correlation analysis were performed using the Statistica 10 software package.

Results and discussion. It was found that patients with inflammatory periodontal diseases had increased levels of IL-2, TNFα, and IL-4 in their oral fluid, as well as sIgA, while there was a statistically significant decrease in the levels of IL-6 and IL-10. In the peripheral blood of patients with CGP, there was a decrease in the phagocytic activity of leukocytes and dysgammaglobulinemia. A significant "positive" correlation was found between the presence of representatives of the *V. dispar* species in the oral microbiome and increased levels of TNFα, IL-2, IL-4, and sIgA ($\tau = 0.27...0.36$, $p < 0.05$), as well as a negative correlation between the occurrence of *F. nucleatum*, *T. forsythia*, and *F. alocis* with a number of immunological parameters — TNFα, IL-2, IL-4, sIgA, IgA, IgM, IgG ($\tau = -0.57... -0.86$, $p < 0.01$).

Conclusion. The presence of *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *F. alocis*, and *V. dispar* in the oral microbiome of patients with chronic generalized periodontitis contributes to the suppression of cellular and humoral immunity and is a potential biomarker of severe and progressive disease, which should be taken into account during comprehensive therapy.

Keywords: gingivitis, periodontitis, microbiome, *Porphyromonas gingivalis*, *Filifactor alocis*, *Veillonella dispar*, immune status, cytokines

To cite this article:

Gimranova I. A., Akmalova G. M., Gareev E. M., Gritsenko V. A. Taxonomic composition of the oral microbiome and its relationship with immune parameters in periodontal inflammatory disease. *Advanced targets in Biomedicine.* 2026;2(1):124—136. https://doi.org/10.5922/ATB-2026-2-1-8

Received
12.03.2026
Revised
24.04.2026
Accepted
28.04.2026
Published
09.09.2026

© Gimranova I. A., Akmalova G. M., Gareev E. M., Gritsenko V. A., 2026
© Design, IKBFU, 2026

Введение

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) (гингивит, пародонтит) относятся к одним из наиболее распространенных заболеваний челюстно-лицевой области, которые по мере прогрессирования способствуют повышению подвижности и потере зубов, что негативно сказывается на качестве жизни пациентов [1; 2]. В основе рецидивирования и генерализации данной патологии лежит хронический вялотекущий и плохо поддающийся купированию инфекционно-воспалительный процесс в тканях пародонта. При этом ключевая роль в этиологии и патогенезе указанных заболеваний принадлежит пародонтопатогенным микроорганизмам и их взаимодействию с гуморальными и клеточными факторами иммунитета организма хозяина [3—5].

Микробиота / микробиом полости рта человека включает более 700 видов различных микроорганизмов, формирующих на поверхности зубов симбиотическую биопленку [6—8]. Возникающие в результате действия различных неблагоприятных факторов (нарушение гигиены полости рта, неправильные пищевые привычки, стрессовые воздействия и др.) дисбиотические сдвиги в оральной микробиоте, сопровождающиеся увеличением пула пародонтопатогенов, способствуют развитию и прогрессированию воспалительных заболеваний пародонта с переходом гингивита в хронический генерализованный пародонтит [2].

Наиболее этиологически значимые при пародонтите микроорганизмы относятся к видам *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter ractinomycetecomitans* и *Tannerella forsythia*, а также *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus intermedius*, *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, к роду *Spirochetes* и др. Все пародонтопатогены делятся на два порядка: I — включает *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *T. forsythia*, которые способствуют быстрому прогрессированию заболевания, поскольку их факторы патогенности / вирулентности причастны к деструкции тканей и внутриклеточному паразитированию возбудителей [9]; II — формируют *T. denticola*, *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *S. intermedius* и др., которые играют существенную, но менее важную роль в развитии воспалительной патологии пародонта. Однако представители II порядка способны образовывать ассоциации с другими пародонтопатогенами, что в дальнейшем может приводить к воспалению. В такие ассоциации могут вовлекаться *P. gingivalis* и *T. forsythia*, что может инициировать воспалительный процесс в поддесневой области, а консорциумы *P. intermedia* с другими пародонтопатогенами связывают с прогрессированием заболевания [10; 11].

Кроме того, в развитие ВЗП помимо комплекса дисбиотических сдвигов в структуре оральной микробиоты существенный вклад вносят патологические изменения иммунного статуса [12—14], коррелирующие с тяжестью течения гингивита и пародонтита [15]. Стимулируемые поддесневым налетом иммунные клетки обширно инфильтрируют соединительную ткань десны и секретируют множество цитокинов, которые играют ключевую роль в дополнительном привлечении иммунокомпетентных клеток, модуляции активности остеокластов и контроле патогенных микроорганизмов [16]. Такие провоспалительные цитокины, как IL-1β и хемокин CXCL-6, оказывают выраженное регуляторное влияние на ответ иммунных клеток и воспалительный процесс, связанный с деструкцией и резорбцией твердых тканей пародонта [7; 17]. Следует подчеркнуть вовлеченность в патогенез ВЗП различных звеньев адаптивного иммунитета. Так, при экспериментальном моделировании пародонтита у крыс наблюдалось снижение показателей клеточного (общие Т-лимфоциты, Т-хелперы) и гуморального (В-лимфоциты) иммунитета [18].

Необходимо отметить, что пародонтопатогенные микроорганизмы вызывают воспаление и деструкцию в тканях пародонта напрямую, дезинтегрируя соответствующие гистоструктуры пораженного зуба, или опосредованно, когда в ответ на их агрессию запускается комплекс иммунопатологических механизмов, способствующих разрушению альвеолярной кости, что сопровождается изменением состава микробиоты и ростом пародонтопатогенов [19], в результате чего формируется «порочный пато-

генетический круг», обеспечивающий поддержание и прогрессирование патологического процесса в тканях пародонта. В литературе имеется сравнительно мало данных о корреляции между встречаемостью определенных видов микроорганизмов и изменениями в показателях иммунного статуса, которые отражают прогрессирование пародонтита [20; 21]. При этом в фокусе таких исследований, как правило, оказывается узкий круг известных пародонтопатогенов, тогда как взаимоотношения других представителей оральной микробиоты с иммунной системой человека при ВЗП остаются малоизученными.

Цель исследования

Анализ взаимосвязей между таксономическими особенностями микробиома содержимого десневой борозды / пародонтального кармана и иммунологическими показателями у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести.

Материалы и методы

В исследовании были проанализированы составы микробиома содержимого десневой борозды и пародонтального кармана и ряд иммунологических параметров у 84 пациентов, обратившихся за лечением к стоматологу в стоматологическую клинику «Примадент» г. Уфы за период с 2021 по 2023 г. Пациенты с клинически подтвержденными диагнозами воспалительных заболеваний пародонта были разделены на 4 группы: 15 — с гингивитом (средний возраст 31,4 года); 30 — с ХГП легкой степени тяжести (49,8 года); 39 — с ХГП средней степени тяжести (53,4 года); в группу сравнения (контроль) входил 21 здоровый человек без признаков ВЗП (29,1 года). При этом из работы были исключены пациенты, в анамнезе которых имелись системные заболевания, острые и хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, прием антибиотиков, гормональных препаратов и цитостатиков за 4 месяца до исследования, беременность, кормление грудью, курение. От каждого участника было получено информированное согласие на участие в исследовании, гарантирующее добровольность и осознанность их участия в процессе. Данный подход обеспечил репрезентативность выборки и минимизировал влияние посторонних факторов на результаты исследования.

Забор биоматериала проводился врачом-пародонтологом путем введения стерильных бумажных конусных эндодонтических штифтов Absorbent Paper Points размером № 20 по ISO (META BIOMED, Южная Корея) на глубину десневой борозды или пародонтального кармана на 15 с. Штифты затем помещали в стерильные пробирки с транспортной средой (DNA/RNA Shield, Zymo Research, USA). Далее полученный материал доставляли в лабораторию, где для проведения молекулярно-генетических исследований из образцов, предварительно гомогенизированных в лизирующем растворе с шариками, осуществляли выделение ДНК методом сорбентной колонки (QIAamp DNA Mini Kit, Qiagen, Germantown, MD, USA) в соответствии с рекомендациями производителя. Секвенирование проводили в генетической лаборатории «Сербалаб» (Санкт-Петербург). Библиотеки для секвенирования 16S ДНК готовили в соответствии с протоколом Illumina по подготовке 16S метагеномных библиотек для секвенирования (16S Metagenomic Sequencing Library Preparation. Part #15044223 Rev. B). Наборы реагентов были приобретены у компании Illumina (Illumina, San Diego, CA, USA). Секвенирование проводили на платформе Illumina (модель устройства MiSeq) с длиной парных прочтений 2×300 п. н. Для амплификации целевого фрагмента гена 16S рРНК с помощью рекомендованных праймеров для области V3-V4 использовали 5 нг общей ДНК на образец. Проводили 25 циклов ПЦР с использованием смеси KAPA HiFi HotStart ReadyMix (2× двухстадийная ПЦР) (Roche Diagnostics, Цуг, Швейцария), обра-

ботку полученных данных осуществляли с помощью биоинформатического пайплана на языках программирования R v.3.6 и Python3. На первом этапе обработки последовательности праймеров для парных прочтений обрезались, а прочтения, которые не содержали праймеры, удалялись. Затем удалялись прочтения с плохим качеством (phred скор[1] — менее 10) и короткие прочтения (меньше 200 п. н.), оставшиеся данные обрабатывали с помощью конвейера DADA2 для выявления точных вариантов последовательностей [22]. На каждый образец приходилось от 20 000 до 80 000 прочтений. Далее полученные последовательности использовали для таксономической идентификации по методу Naive Bayes с использованием референсной базы данных SILVA v138 [23]. Таксономическая идентификация полученных точных вариантов последовательностей выполнялась с использованием метода Naive Bayes, реализованного в функции пакета DADA2 в среде R, с применением референсной базы данных SILVA v138 [23].

Концентрацию цитокинов (*ИЛ*-2, *ИЛ*-4, *ИЛ*-6, *ИЛ*-10, ФНОα) и секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в содержимом десневой борозды или пародонтального кармана определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Новосибирск). Также производили забор венозной крови из локтевой вены натощак; в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини с использованием моноспецифических антисывороток определяли содержание IgA, IgM и Ig G. Для оценки неспецифического звена иммунитета устанавливали фагоцитарную активность нейтрофилов с использованием метода с латексными частицами.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 10. Для оценки встречаемости бактерий у пациентов разных групп использовали коэффициент корреляции Крамера (V) [24], при этом учитывались лишь те зависимости, у которых коэффициент находился в области не ниже средней степени и выше — от порядка 0,5 и более. Оценка иммунологических показателей у обследуемых групп пациентов осуществлялась с применением дисперсионного анализа — параметрического по Фишеру или непараметрического по Краскелу — Уоллесу, который применялся в тех случаях, когда анализируемые данные не могли рассматриваться как модификации «нормального распределения» Гаусса. Для исследования корреляции между встречаемостью бактерий определенного вида, а также их ассоциаций и иммунологическими показателями (уровни IL-2, IL-4, *ИЛ*-6, *ИЛ*-10, ФНОα, sIgA, концентрации сывороточных IgA, IgM и IgG, фагоцитарный показатель, фагоцитарный индекс) использовали τ-коэффициент ранговой корреляции Кендэла.

Результаты и обсуждение

В результате метагеномных исследований были определены доминирующие виды микроорганизмов у здоровых людей из группы сравнения, а также у пациентов с гингивитом, ХГП легкой и средней степеней тяжести (ХГП-*Л*С и ХГП-СС, соответственно).

Так, у здоровых людей в содержимом десневой борозды обнаружено преобладание таких видов бактерий, как *Streptococcus pseudopneumoniae*, *S. parasanguinis*, *Haemophilus haemolyticus*, *Lactobacillus fermetum* / *plantarum* / *reuteri* / *salivarius*, которые встречались чаще, чем при ВЗП. У пациентов с гингивитом отмечалось преобладание видов *Gemella haemolysans*, *Streptococcus anginosus*, *Aggregatibacter segnis*, *Veillonella parvula*, *Leptotrichia wadei*, причем у них в низкой концентрации было идентифицировано большинство таксонов бактерий, которые не выявлялись у здоровых людей, но были характерны для микробиоты пародонтальных карманов пациентов с ХГП, в частности *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *Filifactor alocis*, *Capnocytophaga sputigena*.

[1] **Phred скор (Phred quality score)** — логарифмическая метрика надежности определения нуклеотидов при автоматическом секвенировании ДНК.

Результаты корреляционного анализа свидетельствовали о наличии статистически значимой взаимосвязи между частотой встречаемости бактерий определенных видов и групповой принадлежностью пациентов с разными вариантами ВЗП, в том числе с учетом степени тяжести ХГП (табл. 1). В таблице представлены данные только по некоторым видам бактерий, коэффициенты корреляции которых с ВЗП находились на уровне средних значений и выше (V — 0,50 и более).

Таблица 1

Частота встречаемости бактерий некоторых видов в десневой борозде / пародонтальном кармане у обследованных лиц и ее корреляция с групповой принадлежностью пациентов

Table 1

The frequency of occurrence of certain types of bacteria in the gingival sulcus / periodontal pocket in the examined individuals and its correlation with the group affiliation of the patients

Вид бактерий	Частота встречаемости бактерий данного вида у обследованных лиц в анализируемых группах, %				Коэффициент корреляции Крамера (V)
	Здоровые (n = 21)	Гингивит (n = 15)	ХГП-ЛС (n = 30)	ХГП-СС (n = 39)	
F. nucleatum	0	0	73	82	0,70
P. gingivalis	5	13	70	82	0,64
V. dispar	0	0	67	62	0,56
F. alocis	0	7	53	67	0,57
T. denticola	0	40	47	59	0,54
S. gordonii	0	7	37	51	0,54
L. fermetum / plantarum / reuteri / salivarius	86	80	3	15	0,71
Streptococcus spp.	100	93	53	41	0,50

Так, наиболее выраженная корреляционная взаимосвязь (V = 0,70, p << 0,0001) выявлена между обнаружением в оральном микробиоме (десневая борозда / пародонтальный карман) *F. nucleatum* и наличием у пациентов с ХГП. При этом бактерии данного вида были детектированы у большинства пациентов с ХГП-ЛС (73 %) и ХГП-СС (82 %), тогда как у больных гингивитом и здоровых лиц из группы сравнения они не обнаруживались. Сходная корреляционная взаимосвязь (V = 0,64, p << 0,0001) наблюдалась при анализе частоты встречаемости бактерий вида *P. gingivalis*, которые регистрировались у подавляющего большинства пациентов при ХГП легкой и средней степеней тяжести — 70 и 82 % соответственно. При переходе ХГП от легкой к средней степени тяжести данный пародонтопатоген встречался несколько чаще, хотя различия оказались статистически незначимыми (p > 0,23). Полученные результаты согласуются с данными других исследований [25; 26], что может свидетельствовать о значении вегетирования *P. gingivalis* в инициации нарушений гомеостатического баланса нормальной микробиоты полости рта с последующим развитием воспаления пародонта.

Статистически достоверная корреляция (V = 0,56, p << 0,0001) выявлена между групповой принадлежностью обследованных лиц и частотой встречаемости *V. dispar* (табл. 1). Доли пациентов с ХГП разной тяжести, у которых были обнаружены бактерии данного вида в изученных образцах, различались несущественно — 67 % в группе с легкой степенью и 62 % в группе со средней степенью патологии; при этом в материале от здоровых лиц и больных гингивитом указанные бактерии не регистрирова-

лись. Аналогичное заключение относилось и к частоте встречаемости *F. alocis* (V = 0,57, p << 0,0001) — у пациентов с ХГП легкой и средней степенями тяжести бактерии этого вида встречались в 53 и 67 % случаев соответственно, тогда как у здоровых лиц они не выявлялись, а у больных гингивитом обнаруживались всего в 7 % случаев (табл. 1). В образцах содержимого десневой борозды здоровых людей *T. denticola* не была обнаружена, а в материале от пациентов с гингивитом и ХГП частота выявления бактерий данного вида была одинаково высокой (40—59 %, p > 0,05) и статистически значимо коррелировала с наличием ВЗП (V = 0,54, p << 0,0001). С наличием у пациентов ВЗП коррелировало обнаружение у них в оральном микробиоме бактерий вида *S. gordonii* (V = 0,54, p < 0,0001), причем они градиентно чаще встречались в ряду «гингивит — ХГП-ЛС — ХГП-СС» (7, 37 и 51 % соответственно). Эти результаты указывают на причастность бактерий данных видов к развитию и прогрессированию воспалительной патологии пародонта (табл. 1).

Отметим, что диспропорция детектирования у обследованных лиц такого известного пародонтопатогена, как *T. forsythia*, оказалась менее выраженной, а корреляция с ВЗП — более слабой, чем в описанных выше случаях (V = 0,46, p < 0,0001), хотя и фиксировалось градиентное увеличение частоты встречаемости этих микроорганизмов в анализируемых группах — здоровые, пациенты с гингивитом, пациенты с ХГП-ЛС и ХГП-СС — от 10 до 85 %.

Вместе с тем выявлена и «обратная» корреляционная связь наличия ВЗП с частотой встречаемости в исследуемом материале бактерий некоторых видов / родов, прежде всего таких представителей нормальной оральной микробиоты, как лактобациллы и стрептококки. Например, бактерии рода *Lactobacillus* обнаруживались у большинства здоровых лиц и пациентов с гингивитом (86 и 80 % случаев соответственно) и гораздо реже у пациентов с ХГП легкой и средней степеней тяжести — в 3 и 15 % случаев соответственно (V = 0,71, p << 0,0001). Подобная зависимость отмечалась и при анализе частоты встречаемости в ротовой полости бактерий рода *Streptococcus* (V = 0,50, p < 0,0001), которые у пациентов с ХГП выявлялись почти в два раза реже, чем у здоровых людей и больных гингивитом (табл. 1). Следует отметить, что стрептококки относятся к доминирующим микроорганизмам оральной нормобиоты, однако некоторые представители этого рода, в частности *S. gordonii* и *S. intermedius*, могут участвовать в развитии пародонтита [27].

Полученные данные свидетельствуют о том, что прогрессирование ВЗП сопряжено с изменениями в видовом составе микробиома ротовой полости, которые выражаются в преобладании вегетирования в указанном биотопе пародонтопатогенов на фоне снижения его колонизации лактобациллами и стрептококками. Это укладывается в логику патогенеза ВЗП, поскольку известно, что лактобациллы, обладая высокой адгезивной способностью и выраженной антагонистической активностью, могут конкурировать с пародонтопатогенными бактериями за рецепторы прикрепления к эпителиальным клеткам, ингибировать образование ими биопленок и препятствовать их размножению [28—31]. Очевидно, «угнетение» пролиферации *Lactobacillus* spp. (возможно, и некоторых видов бактерий рода *Streptococcus*) ассоциируется со снижением колонизационной резистентности орального биотопа, создавая благоприятные условия для роста и размножения пародонтопатогенов разной видовой принадлежности, что способствует развитию и прогрессированию ВЗП с вовлечением в патологический процесс иммунной системы организма.

В этой связи нами проведен анализ ряда иммунологических показателей у обследованных лиц, который показал, что у пациентов с ВЗП (гингивит и ХГП) уровни про- (ИЛ-2 и ФНОα) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), а также sIgA повышались на фоне снижения уровней ИЛ-10 и ИЛ-6 и параметров фагоцитарной активности (табл. 2).

Таблица 2

Иммунологические показатели у обследованных лиц в анализируемых группах, Me (Q1 и Q2)

Table 2

Immunological indicators in the examined individuals in the analyzed groups, Me (Q1 and Q2)

Показатель	Значение иммунологических показателей у обследованных лиц в анализируемых группах			
	Здоровые (n = 21)	Гингивит (n = 15)	ХГП-ЛС (n = 30)	ХГП-СС (n = 39)
ИЛ-2, пг/мл	11,3 (11,0; 11,6)	12,8 (12,5; 13,1)*	15,4 (14,3; 16,2)*	26,5 (24,3; 27,0)*
ИЛ-4, пг/мл	3,3 (3,1; 4,0)	4,3 (4,3; 4,8)	4,6 (4,2; 4,9)	6,8 (6,1; 6,9)*
ИЛ-6, пг/мл	1,0 (0,9; 1,0)	0,9 (0,9; 1,0)*	0,9 (0,7; 1,0)*	0,8 (0,7; 0,8)*
ИЛ-10, пг/мл	9,5 (8,9; 9,8)	8,1 (7,8; 8,2)*	4,1 (3,9; 4,5)*	2,2 (2,0; 2,4)*
ФНО α, пг/мл	3,3 (2,7; 4,2)	9,5 (8,5; 15,6)*	19,4 (17,5; 23,2)*	44,8 (41,6; 48,8)*
sIgA, г/л	211,0 (159,8; 262,2)	176,0 (138,9; 213,1)	389,9 (327,7; 461,1)*	466,4 (393,3; 539,5)*
IgA, г/л	1,6 (1,4; 1,9)	1,8 (1,5; 2,3)	2,0 (1,5; 2,3)*	4,21 (3,7; 5,0)*
IgM, г/л	1,4 (1,1; 1,6)	1,4 (1,0; 1,6)	1,3 (1,0; 1,6)	2,1 (1,1; 3,6)*
IgG, г/л	13,5 (12,0; 15,0)	12,9 (12,0; 13,8)	14, 0 (9,6; 14,4)	20,2 (15,8; 24,6)*
Фагоцитарный показатель, %	58 (56; 68)	56 (52; 68)	32 (27; 36)*	29 (26; 36)*
Фагоцитарный индекс, об./кл.	8 (7; 9)	9 (8; 9,5)	3 (3; 4)*	2,5 (2; 3)*

Примечание: достоверные изменения по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,05$).

Note: significant changes compared to the group of healthy individuals.

При этом уровни содержания ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНОα достоверно значимо зависели от наличия у пациентов той или иной формы ВЗП ($\chi^2 = 64,2…88,2$, $p << 0,0001$), причем динамика ИЛ-6 и ИЛ-10 носила «зеркальный» характер по отношению к изменениям ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНОα. Оценка количества в содержимом десневой борозды / пародонтальном кармане sIgA указывала на модификацию нормального распределения этого показателя ($Dmax = 0,9$, $p > 0,20$), в связи с чем анализ зависимости уровня sIgA от групповой принадлежности пациентов проводился параметрическим дисперсионным анализом по Фишеру. Зависимость оказалась достаточно выраженной — $\eta^2 = 75$ %, $F = 97,5$ ($p << 0,0001$).

Кроме того, у пациентов с ХГП по сравнению со здоровыми людьми и больными гингивитом наблюдалось изменение функциональной активности лейкоцитов периферической крови (табл. 2), а степень снижения фагоцитарного показателя и фагоцитарного индекса зависела от групповой принадлежности обследованных лиц (соответственно $\chi^2 = 55,0$ и $\chi^2 = 68,3$, $p << 0,0001$)

Выявленные у пациентов с ХГП модификации «цитокинового статуса» и содержания sIgA, очевидно, отражают проявления «смешанного» воспалительного ответа с преобладанием провоспалительной реакции. На активный характер воспаления указывает повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и ФНОα), которое одновременно сочеталось с увеличением содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-4 и sIgA, что может отражать «стремление» организма взять под регуляторный контроль течение воспалительного процесса. Вместе с тем снижение уровней ИЛ-10 (важного противовоспалительного цитокина) и ИЛ-6 (имеющего вариабельную функциональную активность), вероятно, подтверждает недостаточность противовоспалительного

контроля и указывает на дисбаланс в иммунном ответе со сдвигом в сторону воспаления. В целом охарактеризованные отклонения этих иммунологических параметров, по-видимому, свидетельствуют о неэффективном подавлении уже сформированного и вялотекущего воспалительного процесса при ХГП.

Обращает на себя внимание тот факт, что при переходе ХГП от легкой к средней степени тяжести наблюдалось повышение показателей системного гуморального иммунитета, в частности уровней сывороточных иммуноглобулинов A, M и G (табл. 2). Содержание в сыворотке периферической крови IgA и IgM зависело от наличия у пациентов ВЗП — $\chi^2 = 75{,}6$ и $\chi^2 = 48{,}6$ соответственно ($p << 0{,}0001$). Уровень сывороточного IgG также зависел от групповой принадлежности пациентов ($\eta^2 = 40\ \%$, $F = 22{,}6$, $p << 0{,}0001$), причем существенный и значимый скачок среднего уровня IgG до $20{,}2 \pm 4{,}4$ г/л ($p < 0{,}0001$), как и в рассмотренных выше случаях, имел место лишь у пациентов с ХГП-СС.

Оценивая совокупность представленных данных об иммунологических параметрах обследованных лиц (здоровых и с воспалительной патологией пародонта), необходимо отметить, что наблюдаемые сдвиги иммунного статуса у пациентов с ХГП, очевидно, отражают нарушение у них баланса между врожденным и адаптивным иммунитетом с тенденцией к дисрегуляции иммунного ответа и свидетельствуют о формировании у больных с данной патологией вторичного иммунодефицита на фоне торпидного течения воспаления с длительной антигенной стимуляцией пародонтогенными микроорганизмами.

Это предположение косвенно подтвердили результаты корреляционного анализа, которые выявили достоверные взаимосвязи между встречаемостью в ротовой полости некоторых видов бактерий, а также их ассоциаций и уровнем выраженности отдельных иммунологических показателей.

Так, наличие в оральном микробиоме бактерий *V. dispar* сопровождалось повышением уровней ФНОα, *ИЛ*-2, *ИЛ*-4 и sIgA ($\tau = 0{,}32$, $\tau = 0{,}27$, $\tau = 0{,}36$, $\tau = 0{,}36$ соответственно, $p < 0{,}05$), а также ассоциировалось со снижением фагоцитарной активности нейтрофилов ($\tau = -0{,}78$, $p < 0{,}01$). В результате анализа взаимосвязей с иммунологическими параметрами бактерий других видов, изолированно встречающихся в содержимом десневой борозды / пародонтальном кармане, значимых корреляций выявлено не было.

Вместе с тем установлено, что значения ряда иммунологических параметров коррелируют с вегетированием в ротовой полости двух и трехкомпонентных ассоциаций некоторых микроорганизмов. В частности, выявлена «отрицательная» корреляция между наличием в оральном биотопе *F. nucleatum*, *F. alocis*, *T. forsythia* (в различных сочетаниях) и уровнями ФНОα, IL-2, IL-4 и sIgA ($\tau = -0{,}57 \ldots -0{,}86$, $p < 0{,}01$), а также показателями гуморального иммунитета, а именно IgA, IgM и IgG (соответственно $\tau = -0{,}67$, $\tau = -0{,}71$ и $\tau = -0{,}57$, $p < 0{,}01$). Не исключено, что пародонтопатогены могут выделять вещества, подавляющие продукцию цитокинов и синтез sIgA, их сорбцию и/или «деструкцию» (ферментативное расщепление протеазами), тем самым «извращая» иммунный ответ, что способствует персистенции возбудителей в организме и обусловливает хроническое течение и прогрессирование ВЗП.

В то же время наблюдалась «отрицательная» корреляция присутствия в оральном микробиоме *L. fermetum* / *plantarum* / *reuteri* / *salivarius* с такими иммунологическими показателями, как *ИЛ*-2, *ИЛ*-4, ФНОα и sIgA (соответственно $\tau = -0{,}34$, $\tau = -0{,}28$, $\tau = -0{,}36$, $\tau = -0{,}32$, $p < 0{,}05$), и «положительная» — с фагоцитарной активностью лейкоцитов ($\tau = 0{,}78$, $p < 0{,}01$). Это, возможно, связано со способностью *Lactobacillus* spp. ингибировать патогенные микроорганизмы посредством запуска иммунного ответа [29—31] и/или проявлять в отношении пародонтогенов антагонистическую активность.

Безусловно, требуется проведение дальнейших исследований, чтобы подтвердить выявленные закономерности и раскрыть механизмы, лежащие в основе наблюдаемых корреляционных взаимосвязей.

Заключение

Результаты проведенного исследования указывали на существенные таксономические изменения в оральной микробиоте у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом по сравнению со здоровыми людьми, свидетельствуя о развитии выраженных дисбиотических нарушений в ротовой полости при воспалительных заболеваниях пародонта. Выявлены не только отдельные виды микроорганизмов, но и их ассоциации, играющие, вероятно, решающую роль в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Полученные данные подтверждают необходимость проведения метагеномных исследований для изучения структуры орального микробиома, идентификации новых пародонтопатогенов и/или этиологически значимых многовидовых консорциумов микроорганизмов, а также для анализа характера их взаимодействия (антагонизм / синергизм) и оценки влияния оральной микробиоты на иммунный ответ макроорганизма и ее вклада в развитие сопутствующих (системных) заболеваний с учетом наблюдаемых при воспалительных заболеваниях пародонта изменений иммунологического статуса пациентов, затрагивающих как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета и потенциально способствующих распространению (транслокации) инфекции из орального биотопа внутрь организма. Установленный уровень геномного разнообразия и выявленные отличительные характеристики оральной микробиоты могут служить ценным инструментом для диагностики и прогнозирования течения воспалительных заболеваний пародонта, а также для разработки персонализированных стратегий и повышения эффективности терапии и профилактики данной патологии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Все соавторы одобрили окончательную версию рукописи и принимают ответственность за все аспекты работы, включая корректное изучение и урегулирование вопросов, относящихся к точности и добросовестности представленных данных.

Вклад авторов:

И. А. Гимранова — разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и обработка материала, составление текста рукописи, критический пересмотр рукописи;

Г. М. Акмалова — сбор и обработка материала;

Е. М. Гареев — статистическая обработка данных;

В. А. Гриценко — разработка концепции и дизайна научной работы, составление текста рукописи, критический пересмотр рукописи.

Funding. This research received no external funding.

Conflict of Interest. The authors declare no actual or potential conflicts of interest related to this publication. All authors approved the final manuscript and accept accountability for all aspects of the work, including ensuring that any questions concerning its accuracy or integrity are appropriately investigated and resolved.

Authors' contribution:

I. A. Gimranova — development of the concept and design of the study, collection and processing of material, drafting of the manuscript, and critical revision of the manuscript;

G. M. Akmalova — collection and processing of material;

E. M. Gareev — statistical data processing;

V. A. Gritsenko — development of the concept and design of the study, drafting of the manuscript, and critical revision of the manuscript.

Список литературы

1. Тарасенко С. В., Кулага О. И., Вавилова Т. П. Клинико-биохимические параллели при изуче-нии эффективности применения препарата Дентал Гиалрипайер-02 у пациентов с хроническим пародонтитом. Медицинский алфавит. 2016, 21(284), 5—10, EDN: WNDHIV.

2. Гимранова И. А., Хакимова Л. Р., Акмалова Г. М., Газизуллина Г. Р. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: возможности и перспективы (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2023, 68(9), 570—577, DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-9-570-577.

3. Sharifovich A. D., Alimjanovich R. J. The role of the immune system and oral fluid and blood antimicrobial peptides in patients with chronic generalized periodontitis. The American Journal of Interdisciplinary Innovations and Research. 2023, 5, 64—71, DOI: 10.37547/TAJMSPR/Volume05Issue05-13.

4. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T. E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. Periodontology. 2000, 2014, 64(1), 57—80, DOI: 10.1111/prd.12002.

5. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. Trends in immunology. 2014, 35(1), 3—11, DOI: 10.1016/j.it.2013.09.001.

6. Devine D. A., Marsh P. D., Meade J. Modulation of host responses by oral commensal bacteria. J. Oral. Microbiol. 2015, 7, 26941, DOI: 10.3402/jom.v7.26941.

7. Wang R., Hu J., Sun Q., Guo S., Zhang G., Lu A., et al. Identification and validation of endoplasmic reticulum autophagy-related potential biomarkers in periodontitis. Sci. Rep. 2025, 15(1), 24151, DOI: 10.1038/s41598-025-08180-2.

8. Faisal R. H., Ali A. O. Increased bacterial load of Filifactor alocis in deep periodontal pockets discriminate between periodontitis stage 3 and 4. Front. Oral Health. 2025, 6, 1543030, DOI: 10.3389/froh.2025.1543030.

9. Царев В. Н., Арутюнов С. Д., Балмасова И. П., Бабаев Э. А., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В., и др. Молекулярная диагностика пародонтита и метагеномный анализ микробиоты пародонта у пациентов с сахарным диабетом II типа. Бактериология. 2018, 3(2), 30—37, DOI: 10.20953/2500-1027-2018-2-30-37.

10. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В. Пародонтопатогенные бактерии — основной фактор возникновения и развития пародонтита. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017, 5, 101—112, DOI: 10.36233/0372-9311-2017-5-101-112.

11. Чуйкин С. В., Мавзютов А. Р., Чуйкин О. С., Акатьева Г. Г., Кучук К. Н. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры методом полимеразной цепной реакции у детей с врожденной расщелиной неба и дефектом после уранопластики. Стоматология детского возраста и профилактика. 2022, 22(1), 19—28, DOI: 10.33925/1683-3031-2021-22-1-19-28.

12. Булгакова А. И., Мавзютов А. Р., Тамарова Э. Р., Васильева Н. А., Швец К. Ю. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного лечения больных пародонтитом со средней и тяжелой степенью тяжести с учетом молекулярно-генетической характеристики микробиоты полости рта. Пародонтология. 2017, 22(1), 70—73, EDN: YPSSWH.

13. Царев В. Н., Атрушкевич В., Ипполитов Е., Подпорин М. Сравнительный анализ антимикробной активности пародонтальных антисептиков с использованием автоматизированной системы контроля роста микроорганизмов в режиме реального времени. Пародонтология. 2017, 22(1), 4—10, EDN: YPSSQN.

14. Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Гильмиярова Ф. Н., Ивченко Л. Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть I. Пародонтология. 2017, 2(83), 53—60, EDN: YPRZSP.

15. Дзюба Е. В., Нагаева М. О., Жданова Е. В. Роль иммунологических процессов в развитии воспалительных заболеваний пародонта и возможности их коррекции. Проблемы стоматологии. 2019, 15(2), 24—31, DOI: 10.18481/2077-7566-2019-15-2-25-31.

16. Pan W., Wang Q., Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. Int. J. Oral Sci. 2019, 11(3), 30, DOI: 10.1038/s41368-019-0064-z.

17. Plemmenos G., Evangeliou E., Polizogopoulos N., Chalazias A., Deligianni M., Piperi C. Central regulatory role of cytokines in periodontitis and targeting options. Curr. Med. Chem. 2021, 28(15), 3032—3058, DOI: 10.2174/0929867327666200824112732.

18. Быкова Н. И., Одольский А. В., Григорян В. А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном воспалении тканей пародонта. Кубанский научный медицинский вестник. 2016, 6, 20—26, EDN: XVJHCH.

19. Цыбиков Н. Н., Доманова Е. Т., Зобнин В. В., Игнатов М. Ю., Масло Е. Ю., Исакова Н. В. Свойства десневой жидкости при остром гингивите и хроническом пародонтите. Российский стоматологический журнал. 2012, 1, 40—42, EDN: PGJEVJ.

20. Linhartova P. B., Danek Z., Deissova T., Hromcik F., Lipovy B., Szaraz D., et al. Interleukin gene variability and periodontal bacteria in patients with generalized aggressive form of periodontitis. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(13), 4728, DOI: 10.3390/ijms21134728.

21. Овчаренко Е. С., Еричев В. В., Аксенова Т. В., Мелехов С. В. Иммунологическая и микробиологическая оценка эффективности гигиены полости рта в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями пародонта. Медицинский алфавит. 2017, 3(24), 38—41, EDN: ZVRCZT.

22. Callahan B. J., McMurdie P. J., Rosen M. J., Han A. W., Johnson A. J. A., Holmes S. P. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. Nat. Methods. 2016, 13, 581—583, DOI: 10.1038/nmeth.3869.

23. Quast C., Pruesse E., Yilmaz P., Gerken J., Schweer T., Yarza P., et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: Improved data processing and web-based tools. Nucleic Acids Res. 2013, 41(Database issue), D590—D596, DOI: 10.1093/nar/gks1219.

24. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных. Экология человека. 2008, 8, 58—68, EDN: KXIIFZ.

25. Benahmed A. G., Mujawdiya P. K., Noor S., Gasmi A. Porphyromonas gingivalis in the development of periodontitis: impact on dysbiosis and inflammation. Arch. Razi Inst. 2022, 77(5), 1539—1551, DOI: 10.22092/ARI.2021.356596.1875.

26. Hajishengallis G., Liang S., Payne M. A., Hashim A., Jotwani R., Eskan M. A., et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. Cell Host Microbe. 2011, 10(5), 497—506, DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.006.

27. Бажутова И. В., Исматуллин Д. Д., Лямин А. В., Трунин Д. А., Жестков А. В., Разумный В. А. Клиническое значение представителей рода Streptococcus при развитии пародонтита. Инфекция и иммунитет. 2022, 12(1), 51—58, DOI: 10.15789/2220-7619-CSO-1698.

28. Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz M. A., et al. Bacterial biofilm and associated infections. J. Chin. Med. Assoc. 2018, 81(1), 7—11, DOI: 10.1016/j.jcma.2017.07.012.

29. Barzegari A., Kheyrolahzadeh K., Khatibi S. M.H., Sharifi S., Memar M. Y., Vahed S. Z. The battle of probiotics and their derivatives against biofilms. Infect. Drug. Resistance. 2020, 13, 659—672, DOI: 10.2147/idr.s232982.

30. Gou H.-Z., Zhang Y.-L., Ren L.-F., Li Z.-J., Zhang L. How do intestinal probiotics restore the intestinal barrier? Front. Microbiol. 2022, 13, 929346, DOI: 10.3389/fmicb.2022.929346.

31. Vasiee A., Falah F., Mortazavi S. A. Evaluation of probiotic potential of autochthonous lactobacilli strains isolated from Zabuli yellow kashk, an Iranian dairy product. J. Appl. Microbiol. 2022; 133(5), 3201—3214, DOI: 10.1111/jam.15772.

Об авторах

Ирина Анатольевна Гимранова, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии, Башкирский государственный медицинский университет, Россия.

ORCID: 0000-0003-3330-9437

E-mail: mia8408@mail.ru

Гюзель Маратовна Акмалова, доктор медицинских наук, доцент, декан стоматологического факультета, Башкирский государственный медицинский университет, Россия.
ORCID: 0000-0001-7745-0489
E-mail: akmalova-ekb@yandex.ru

Евгений Мусинович Гареев, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник отдела нейрофизиологии Всероссийского центра глазной и пластической хирургии, Башкирский государственный медицинский университет, Россия.
ORCID: 0000-0002-6561-0892
E-mail: gem46@list.ru

Виктор Александрович Гриценко, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН Оренбургского федерального исследовательского центра УрО РАН, Россия.
ORCID: 0000-0002-2086-5170
E-mail: vag59@mail.ru

The authors

Irina A. Gimranova, PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Fundamental and Applied Microbiology, Bashkir State Medical University, Russia.
ORCID: 0000-0003-3330-9437
E-mail: mia8408@mail.ru

Guzel M. Akmalova, Dr. habil. (Medicine), Associate Professor, Dean of the Faculty of Dentistry, Bashkir State Medical University, Russia.
ORCID: 0000-0001-7745-0489
E-mail: akmalova-ekb@yandex.ru

Evgeny M. Gareev, PhD (Biology), Associate Professor, Senior Researcher, Department of Neurophysiology, All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, Russia.
ORCID: 0000-0002-6561-0892
E-mail: gem46@list.ru

Viktor A. Gritsenko, Dr. habil. (Medicine), Professor, Chief Research Fellow, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Orenburg Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia.
ORCID: 0000-0002-2086-5170
E-mail: vag59@mail.ru