

УДК 616.13/.14:616.314.17-002]-085.370.96  
<https://doi.org/10.23888/НМЖ2023114465-473>

## Эндотелиальная дисфункция и пародонтопатогенная микрофлора: аспекты патогенетической коррекции бактериофагом

Н. В. Давидович, А. С. Галиева, Н. Н. Кукалевская<sup>✉</sup>, Е. Н. Башилова, А. С. Оправин, Н. В. Соловьева

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Кукалевская Наталья Николаевна, [n.kukalevskaya@yandex.ru](mailto:n.kukalevskaya@yandex.ru)

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Изменение экспрессии молекул межклеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов сопровождается нарушениями антикоагулянтных, антиагрегантных, фибринолитических и барьерных функций эндотелия, ведет к расстройству микроциркуляции в тканях пародонта и, совместно с адгезивными, инвазивными и токсическими свойствами основных пародонтопатогенных бактерий *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, и *Prevotella intermedia*, приводит к хроническому генерализованному пародонтиту (ХГП).

**Цель.** Оценить патогенетические аспекты влияния фаготерапии на уровень секреции растворимых форм адгезивных молекул и пародонтопатогенную микрофлору.

**Материалы и методы.** Исследуемым материалом являлось отделяемое зубодесневого/пародонтального кармана (ЗДК/ПК) пациентов с интактным пародонтом и пациентов с ХГП. Первая подгруппа с ХГП в дополнение к терапевтическому лечению получала курс аппликаций бактериофага «Фагодент», вторая — только терапевтическое лечение.

**Результаты.** Высокая частота выделения пародонтопатогенов (92,0%) у пациентов с ХГП отражалась в выявлении *P. gingivalis* в 81% случаев, *T. forsythia* в 74% случаев, *A. actinomycetemcomitans* в 37% случаев. На фоне проводимой терапии было выявлено статистически значимое снижение уровня *A. actinomycetemcomitans* в 6,2 раза в 1 подгруппе ( $p = 0,03$ ) и в 1,58 раза во 2 подгруппе ( $p = 0,045$ ). Содержание *T. forsythia* уменьшилось в 3,9 раз ( $p = 0,034$ ) и 2,4 раза ( $p = 0,02$ ) в соответствующих группах. Значимое снижение уровня *T. denticola* было выявлено лишь во 2 подгруппе ( $p = 0,04$ ). Уровни молекул межклеточной адгезии на фоне проведенной терапии снижались в обеих подгруппах, однако, наиболее существенно при использовании бактериофага: sICAM-1 снизился в 3,2 раза у лиц из 1 подгруппы ( $p < 0,001$ ) и в 2,1 раза из 2 подгруппы ( $p < 0,001$ ), аналогичным образом sVCAM — в 6,4 раза ( $p < 0,001$ ) и 4,6 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Содержание sL-селектина и sE-селектина в ПК снизилось в 4,1 раза ( $p < 0,001$ ) и в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно у лиц на фоне приема бактериофага и в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) и в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) у пациентов с другим способом лечения ХГП.

**Заключение.** Эффективность узконаправленной патогенетической коррекции с использованием бактериофага для лечения ХГП подтверждалась снижением количественного содержания маркерных пародонтопатогенных микроорганизмов в отделяемом ЗДК и нормализацией концентрации адгезивных молекул, что указывало на снижение степени дисфункции эндотелия.

**Ключевые слова:** хронический генерализованный пародонтит; пародонтопатогенные микроорганизмы; бактериофаг; эндотелиальная дисфункция

### Для цитирования:

Давидович Н. В., Галиева А. С., Кукалевская Н. Н., Башилова Е. Н., Оправин А. С., Соловьева Н. В. Эндотелиальная дисфункция и пародонтопатогенная микрофлора: аспекты патогенетической коррекции бактериофагом // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 4. С. 465–473. <https://doi.org/10.23888/НМЖ2023114465-473>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023114465-473>

## Endothelial Dysfunction and Periodontopathogenic Microflora: Aspects of Pathogenetic Correction with Bacteriophage

Nataliya V. Davidovich, Aleksandra S. Galiyeva, Natal'ya N. Kukalevskaya<sup>✉</sup>, Elena N. Bashilova, Aleksandr S. Opravin, Nataliya V. Solovyova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

Corresponding author: Natal'ya N. Kukalevskaya, [n.kukalevskaya@yandex.ru](mailto:n.kukalevskaya@yandex.ru)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Alteration of the expression of intercellular adhesion molecules on the surface of endotheliocytes is associated with disorders of anticoagulant, antiplatelet, fibrinolytic and barrier functions of the endothelium. It results in derangement of microcirculation in periodontal tissues, and, together with adhesive, invasive toxic properties of the main periodontopathogenic bacteria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, and *Prevotella intermedia*, leads to a chronic systemic periodontitis (CSP).

**AIM:** To evaluate pathogenetic aspects of the effect of phagotherapy on the level of secretion of soluble forms of adhesive molecules and on periodontopathogenic microflora.

**MATERIALS AND METHODS:** The study material was the discharge of the dentogingival/periodontal pocket (DG/PP) of patients with intact periodontium and with CSP. The first subgroup with CSP, in addition to therapeutic treatment, received a course of Phagodent bacteriophage applications, the subsecond group received only therapeutic treatment.

**RESULTS:** A high frequency of isolation of periodontal pathogens (92.0%) in patients with CSP was reflected in the detection of *P. gingivalis* in 81% of cases, *T. forsythia* in 74% of cases, *A. actinomycetemcomitans* in 37.0% of cases. On the top of the administered therapy, a statistically significant (6.2 times) decrease in the level of *A. actinomycetemcomitans* was revealed in subgroup 1 ( $p = 0.03$ ) and 1.58 times decrease in subgroup 2 ( $p = 0.045$ ). The content of *T. forsythia* decreased by 3.9 ( $p = 0.034$ ) and 2.4 ( $p = 0.02$ ) times in the respective groups. A significant decrease in the level of *T. denticola* was detected only in subgroup 1 ( $p = 0.04$ ). The levels of intercellular adhesion molecules during the therapy decreased in both groups, but most significantly when using a bacteriophage: sICAM-1 decreased 3.2 times in subgroup 1 ( $p < 0.001$ ) and 2.1 times in subgroup 2 ( $p < 0.001$ ), sVCAM — 6.4 times ( $p < 0.001$ ) and 4.6 times ( $p < 0.001$ ), respectively. The content of sL-selectin and sE-selectin in PP decreased 4.1-times ( $p < 0.001$ ) and 2.2 times, ( $p < 0.001$ ), respectively, in individuals receiving bacteriophage and 2.2 times ( $p < 0.001$ ) and 1.5 times ( $p < 0.001$ ) in patients with another method of treating CSP.

**CONCLUSION:** The effectiveness of targeted pathogenetic correction using a bacteriophage for the treatment of CSP was confirmed by a decrease in the quantitative content of marker periodontopathogenic microorganisms in the DGP discharge and normalization of the concentration of adhesive molecules, which indicated reduction of the degree of endothelial dysfunction.

**Keywords:** *chronic systemic periodontitis; periodontopathogenic microorganisms; bacteriophage; endothelial dysfunction*

### For citation:

Davidovich N. V., Galiyeva A. S., Kukalevskaya N. N., Bashilova E. N., Opravin A. S., Solovyova N. V. Endothelial Dysfunction and Periodontopathogenic Microflora: Aspects of Pathogenetic Correction with Bacteriophage. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):465–473. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114465-473>.

## Введение

Ведущие патогенетические аспекты развития и прогрессирования хронического генерализованного пародонтита (ХГП) включают в себя сдвиги микробного пейзажа биотопов ротовой полости, нарушения в системе иммунобиологического надзора: изменение секреции антимикробных пептидов, цитокинов, белков острой фазы, а также дерегуляцию экспрессии адгезивных молекул. Так, основными пародонтопатогенными бактериями, обладающими высокими адгезивными, инвазивными и токсическими свойствами и способствующими повреждению мембран клеточных стенок эндотелиоцитов, проникновению в сосудистое русло и токсигенному действию на эндотелий сосудов, являются грамотрицательные анаэробы *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Por-phyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, и *Prevotella inter-media* (ассоциации пародонтопатогенных видов I порядка, или «красного и оранжевого комплекса» по Socranski). Вследствие инвазии данных представителей изменяется экспрессия молекул межклеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов sICAM-1, sVCAM, селективов sE- и sL-селектина на поверхности эндотелиоцитов, ведущая к нарушениям антикоагулянтных, антиагрегантных, фибринолитических и барьерных функций эндотелия и расстройству микроциркуляции в тканях пародонта [1]. Эндотелиальная дисфункция при пародонтите может являться одним из предикторов морфологических изменений в сосудистой стенке при целом ряде заболеваний, может иметь системный характер, относя пародонтит к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. В связи с этим, особый интерес представляют аспекты патогенетической коррекции как микробного пейзажа, так и маркеров эндотелиальной дисфункции при воспалительных заболеваниях пародонта.

Традиционные методы лечения ХГП, включающие профессиональную гигиену полости рта, удаление зубных от-

ложений, коррекцию факторов, способствующих поддержанию воспалительного процесса, а также назначение местной или системной антимикробной терапии, не всегда являются в полной мере эффективными. При этом назначение антибактериальной терапии способствует появлению серьезных побочных эффектов со стороны макроорганизма, гибели нормофлоры, а также повышает риски развития антибиотикорезистентности.

Одним из видов эффективной узконаправленной патогенетической коррекции в стоматологической практике может стать применение бактериофагов — вирусов, способных распознавать и уничтожать только тех бактерий, для которых они специфичны [3, 4]. Современные исследования отражают высокую эффективность применения бактериофагов в стоматологической практике: применение геля «Фагодент» способствовало снижению объема зубного налета, болевого синдрома, кровоточивости десен, уменьшению количества гнойного экссудата из пародонтальных карманов, также на фоне терапии бактериофагами снижались гигиенические и пародонтальные индексы [5, 6]. Однако до сих пор неизученным остается вопрос влияния терапии бактериофагами на состояние эндотелия и взаимосвязь маркеров пародонтопатогенных бактерий с адгезивными молекулами при ХГП.

**Цель.** Оценить патогенетические аспекты влияния фаготерапии на уровень секреции растворимых форм адгезивных молекул и пародонтопатогенную микрофлору.

## Материалы и методы

В комплексном стоматологическом клинично-лабораторном обследовании приняли участие 100 пациентов с диагнозом хронический пародонтит легкой и средней степени (в соответствии с МКБ-10: K05.31 — хронический (генерализованный) пародонтит (лёгкая, средняя степень)). Контрольная группа состояла из 63 пациентов с интактным пародонтом. Группы были сопоставимы по полу и возрасту (молодой возраст по ВОЗ: от 18

до 45 лет), все обследованные постоянно проживали в Архангельской области (г. Северодвинск). Дизайн исследования — поперечное. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004), при наличии письменного добровольного информированного согласия всех пациентов и с учетом специально разработанных критериев. Работа одобрена этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (Протокол № 08/11 от 28.11.2018). Пациенты с диагнозом ХГП были подразделены на подгруппы в соответствии с тактикой ведения: первая подгруппа (70 человек) получала терапевтическое лечение в соответствии с рекомендованными протоколами, а также курс аппликаций бактериофага «Фагодент» (комплекс из 81 вида бактериофагов применялся по 1 мл 2 раза в день после гигиены полости рта, курс 21 день); вторая подгруппа (30 человек) получала терапевтическое лечение в соответствии с рекомендованными протоколами.

Материалом для исследований являлось отделяемое зубодесневого/пародонтального кармана (ЗДК/ПК), полученное в ходе амбулаторного приёма (при первом посещении врача-стоматолога и через 14 дней от начала лечения) путём аспирации с помощью стерильного шприц-тюбика. Полученную пробу центрифугировали при 1500 об./мин. в течение 20 мин. Аликвоты образцов замораживали и хранили при  $t -80^{\circ}\text{C}$  до проведения молекулярно-генетических и иммунологических исследований.

Исследования проводили стандартными молекулярно-генетическим и иммунологическим методами. Качественный и количественный состав основных пародонтопатогенных видов микроорганизмов определяли современным методом молекулярно-генетического исследования — полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в режиме реального времени. Для выявления маркерной ДНК пародонтопатогенных видов использовали тест-систему «ПародонтоСкрин» производства «ДНК-

Технология» на амплификаторе, детектирующем ДТлайт (ООО «ДНК-Технология», Россия) с праймерами основных пародонтопатогенных видов: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* (пародонтопатогенные бактерии I порядка), *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, грибы *Candida albicans* (пародонтопатогенные представители II порядка).

Содержание растворимых форм молекул адгезии sICAM-1, sVCAM, sE-селектина и sL-селектина в отделяемом ЗДК/ПК определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в одномоментно размороженных пробах согласно инструкциям к наборам производителя (Nucult Biotech, Нидерланды). Оптическую плотность содержимого ячеек планшета измеряли и регистрировали на фотометре «Multiscan EX» (Thermo Fisher Scientific, США). Результаты рассчитывали в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями по калибровочным кривым, построенным на основании измерения стандартов.

Статистическая обработка полученных результатов, оценка распределения показателей, сравнительный анализ выборок проведён с помощью пакета программ для статистической обработки данных STATA ver. 12 (Stata Corp, TX, USA). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел (n) и долей (в %), количественные — с помощью медианы и квартилей. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости составил  $p < 0,05$ .

## Результаты

У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом было установлено повышение концентраций растворимых форм молекул адгезии суперсемейства иммуноглобулинов sICAM-1 и sVCAM отделяемого ЗДК/ПК в 8,7 и 15,1 раз в сравнении с группой контроля ( $p = 0,022$  и  $p = 0,034$  соответственно).

При анализе активности экспрессии sL- и sE-селективных у пациентов с ХГП

также было выявлено их повышение по сравнению с пациентами с интактным пародонтом, однако, не такое значительное: в 1,9 и 1,6 раз соответственно ( $p = 0,045$  и  $p = 0,045$ ).

Частота выделения пародонтопатогенов у пациентов с ХГП составила 92%. С наибольшей частотой встречались пародонтопатогены I порядка: *P. gingivalis* в 81% случаев *T. forsythia* в 74% случаев, *A. actinomycetemcomitans* в 37% случаев. Также были выделены пародонтопатогены II порядка: *P. intermedia* в 23% случаев, *T. denticola* в 21% случаев. *C. albicans* была выделена в 5% случаев. Ассоциации пародонтопатогенов выявлены у 26 чело-

век (26%) в подгруппе с хроническим пародонтизом средней степени тяжести: наиболее часто выделялись ассоциации *P. gingivalis* с *T. forsythia* (18 человек) и *A. actinomycetemcomitans* с *P. gingivalis* (8 человек). В контрольной группе пародонтопатогены выявлялись с частотой 9,5%: (из выделенных *T. denticola* составила 66,6%, *P. intermedia* 33,3%), тогда как пародонтопатогены I порядка и пародонтопатогены в ассоциациях выявлены не были.

Количественное содержание выделенных бактерий и растворимых молекул межклеточной адгезии в зависимости от вида тактики лечения представлено в таблице 1.

**Таблица 1.** Содержание пародонтопатогенов и молекул межклеточной адгезии в зависимости от тактики лечения

Показатели	Хронический генерализованный пародонтизм			
	Подгруппа 1 (бактериофаг)		Подгруппа 2	
	до лечения	через 14 дней от начала лечения	до лечения	через 14 дней от начала лечения
<i>A. actinomycetemcomitans</i> (lgKOE/г)	3,7 [2,7;4,15]	0,6 [0; 1,8] $p = 0,03$	3,8 [2,6; 4,4]	2,4 [1,2; 3,8] $p^* = 0,045$
<i>P. gingivalis</i> (lgKOE/г)	0,9 [0;2,1]	0,3 [0; 0,6] $p = 0,45$	1,2 [0,6; 2,2]	0,9 [0; 1,5] $p^* = 0,5$
<i>T. forsythia</i> (lgKOE/г)	3,15 [2,1;4,0]	0,8 [0; 1,4] $p = 0,034$	2,9 [1,9; 3,8]	1,2 [0,8; 1,9] $p^* = 0,02$
<i>T. denticola</i> (lgKOE/г)	2,1 [1,9;2,8]	0,2 [0; 0,6] $p = 0,31$	2,3 [1,8; 3,2]	0,8 [0,2; 1,2] $p^* = 0,04$
<i>P. intermedia</i> (lgKOE/г)	2,5 [1,8; 2,85]	1,2 [0,8; 1,7] $p = 0,02$	2,6 [1,9; 2,9]	2,0 [1,2; 2,7] $p^* = 0,05$
<i>C. albicans</i> (lgKOE/г)	0 [0;1,0]	0[0; 0] $p = 0,4$	0 [0; 1,0]	0[0; 0] $p^* = 0,5$
sICAM-1 (нг/мл)	83,0 [69,7;98,5]	26,2 [14,5; 34,8] $p < 0,001$	81,6 [68,1; 97,2]	38,7 [28,6; 42,9] $p^* < 0,001$
sVCAM (нг/мл)	76,2 [56,4; 82,8]	11,8 [8,2; 19,7] $p < 0,001$	75,4 [62,4; 80,4]	16,2 [11,5; 18,9] $p^* < 0,001$
sL-селектин (нг/мл)	9,2 [5,8; 14,7]	2,2 [1,8; 2,7] $p < 0,001$	9,1 [6,3; 11,2]	4,1 [2,7; 7,4] $p^* < 0,001$
sE-селектин (нг/мл)	5,4 [4,0; 6,7]	2,4 [1,0; 4,2] $p < 0,001$	4,9 [4,1; 7,0]	3,1 [1,8; 4,0] $p^* < 0,001$

*Примечание:*  $p$  — уровень статистической значимости для 1 подгруппы,  $p^*$  — уровень статистической значимости для 2 подгруппы

Было выявлено статистически значимое снижение уровня *A. actinomycetemcomitans* в 6,2 раза в 1 подгруппе ( $p = 0,03$ ) и в 1,58 раза во 2 подгруппе ( $p = 0,045$ ). Содержание *T. forsythia* уменьшилось в

3,9 ( $p = 0,034$ ) и 2,4 ( $p = 0,02$ ) раза в соответствующих группах. Значимое снижение уровня *T. denticola* было выявлено лишь во 2 подгруппе ( $p = 0,04$ ), тогда как снижение концентрации *P. intermedia*

наблюдалось только в 1 подгруппе — в 2,1 раза ( $p = 0,02$ ). Не было обнаружено статистически значимого снижения уровня *P. gingivalis* в обеих подгруппах. Ввиду отсутствия дрожжеподобных грибов рода *C. albicans* у пациентов до лечения, трудно было оценить значимость проведенных терапевтических мероприятий на содержание данного микроорганизма в ЗДК у лиц с ХГП.

При анализе уровней молекул межклеточной адгезии было обнаружено значимое снижение их концентрации в обеих подгруппах на фоне проводимого лечения ХГП. Так, уровень sICAM-1 снизился в 3,2 раза у лиц из 1 подгруппы ( $p < 0,001$ ) и в 2,1 раза из 2 подгруппы ( $p < 0,001$ ), аналогичным образом sVCAM — в 6,4 раза ( $p < 0,001$ ) и 4,6 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Содержание sL-селектина в ПК снизилось в 4,1 раза ( $p < 0,001$ ) у лиц на фоне приема бактериофага и в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) у пациентов с другим способом лечения ХГП. Концентрация молекулы sE-селектина была снижена в 1 подгруппе в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), а во 2 подгруппе — в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

Выявленное в настоящем исследовании повышение секреции молекул адгезии в отделяемом ЗДК/ПК соотносится с данными по изучению сывороточных концентраций адгезивных молекул при ХГП, свидетельствующих о системных нарушениях адгезивных свойств сосудистой стенки, проявляющихся в повышении сывороточных концентраций sICAM-1, sVCAM, sE-и sL-селектина, вызванных альтерацией эндотелиоцитов [7].

Высокие адгезивные, инвазивные и токсические свойства пародонтопатогенов I порядка — *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* и II порядка — *P. intermedia*, *T. denticola*, выделенных у пациентов с ХГП, способствуют повреждению мембран клеточных стенок, проникновению в сосудистое русло и токсигенному действию на эндотелий сосудов [8], что приводит к персистенции воспа-

лительного процесса на фоне повреждения эндотелия.

Из представленных данных следует, что имело место снижение пародонтопатогенных бактерий через 14 дней после начала терапии вне зависимости от выбранной тактики лечения ХГП. При этом наиболее активное снижение нуклеиновой кислоты выделенных микроорганизмов и молекул межклеточной адгезии происходит в 1 подгруппе, где использовался бактериофаг. Использование бактериофагов может быть перспективным решением проблемы антибиотикорезистентности, в частности, при отсутствии ответа на терапевтическое лечение хронического пародонтита. Отличительными особенностями бактериофагов являются их способность поддержания эубиоза полости рта путем контролирования роста биопленок, а также отсутствие пагубного воздействия на клетки организма хозяина. Кроме того, фаги способны модулировать иммунный ответ за счет высокоспецифичного действия на те патогены, которые они способны инфицировать [9].

Выявленные статистически значимые снижения уровня *A. actinomycetemcomitans* в группе пациентов, получающих бактериофаг, вероятно, свидетельствуют о том, что наличие соответствующего бактериофага в составе комплексного препарата привело к столь значимому снижению количественного содержания данного пародонтопатогена. При этом более значимое снижение количественного содержания *T. forsythia* в той же группе может быть обусловлено разрушением с помощью бактериофага ингибитора металлопротеазоподобного фермента — карилизина, что может снижать риск развития агрессивных форм заболевания [4].

Интересным вопросом остается патогенетический процесс взаимодействия между бактериофагом, микроорганизмом и макроорганизмом, в особенности влиянием на состояние эндотелия [10]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о развитии у пациентов с ХГП системных нарушений адгезивных свойств

сосудистой стенки, проявляющихся в повышении сывороточных концентраций sICAM-1, sVCAM, sE- и sL-селектина, вызванных альтерацией эндотелиоцитов. При участии P- и E-селектинов осуществляются задержка и неполная остановка лейкоцитов, а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах [2, 11].

Выявленные повышенные концентрации растворимых адгезивных молекул sICAM-1, sVCAM, sE- и sL-селектина, могут свидетельствовать об альтерации эндотелиальных клеток и дисфункции эндотелия, сопровождающейся нарушением его антиагрегантных, антикоагулянтных, фибринолитических свойств вследствие персистирующего воспалительного процесса, вызванного факторами вирулентности специфической субгингивальной пародонтопатогенной флоры, преимущественно 1 порядка. Снижение их уровня на фоне комплексной терапии с бактериофагом говорит о снижении степени воспалительного процесса и прекращении повреждения эндотелиоцитов, опосредованном пародонтопатогенными микроорганизмами. Таким образом, фаг-опосредованный лизис бактериальных клеток может быть ответственным за высвобождение иммуностимулирующих патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, приводящих к запуску процессов репарации эндотелия на фоне снижения синтеза адгезивных молекул.

## Заключение

Дисфункция эндотелия, наблюдавшаяся при хроническом генерализованном пародонтите, проявлялась в повышении содержания молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM, а также sL- и sE-селектинов. На фоне проводимой коррекции снижались концентрации адгезивных молекул, что указывает на снижение степени дисфункции эндотелия. Проведенное исследование демонстрирует эффективность узконаправленной патогенетической коррекции с использованием бактериофага для лечения хронического генерализованного пародонтита, что нашло подтверждение в снижении количественного содержания маркерных пародонтопатогенных микроорганизмов *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *T. denticola* и *P. intermedia* в отделяемом зубодесневом кармана.

Таким образом, фаготерапия может являться ключевым аспектом в патогенетической коррекции заболеваний пародонта, приводящей к снижению количественного содержания пародонтопатогенных бактерий и вызванной ими эндотоксемии, а также способствовать эффективной репарации эндотелия. Применение фагов снижает риск развития антибиотикорезистентности и способствует модуляции иммунного ответа на местном уровне, однако, для более детального изучения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования в области взаимодействия между бактериофагами и микроорганизмами со специфическими и неспецифическими факторами иммунного ответа макроорганизма.

## Список источников

1. Широков В.Ю., Жданова О.Ю., Говорунова Т.В. Изменения адгезивных свойств эндотелия сосудистой стенки у больных хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести в динамике лечения // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 4. С. 79–83. doi: [10.12737/17029](https://doi.org/10.12737/17029)
2. Говорунова Т.В., Попыхова Э.Б., Широков В.Ю., и др. Растворимые формы адгезивных молекул в сыворотке крови в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции при хроническом генерализованном пародонтите // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 12. С. 747–752. doi: [10.18821/0869-2084-2019-64-12-747-752](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-747-752)
3. Kowalski J., Górska R., Cieślík M., et al. What Are the Potential Benefits of Using Bacteriophages in Periodontal Therapy? // Antibiotics (Basel). 2022. Vol. 11, No. 4. P. 446. doi: [10.3390/antibiotics11040446](https://doi.org/10.3390/antibiotics11040446)
4. Łusiak-Szelachowska M., Weber-Dąbrowska B., Górski A. Bacteriophages and Lysins in Biofilm

- Control // *Viol. Sin.* 2020. Vol. 35, No. 2. P. 125–133. doi: [10.1007/s12250-019-00192-3](https://doi.org/10.1007/s12250-019-00192-3)
5. Ганненко А.С., Мирошниченко В.В., Масимов А.Э. Применение бактериофагов для лечения воспалительных заболеваний пародонта // *Проблемы стоматологии.* 2020. Т. 16, № 1. С. 64–69. doi: [10.18481/2077-7566-20-16-1-64-69](https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-64-69)
  6. Кучмина М.В., Туркина А.Ю., Парамонов Ю.О. Возможности фаготерапии в стоматологии // *Российский стоматологический журнал.* 2018. Т. 22, № 2. С. 107–110. doi: [10.18821/1728-2802-2018-22-2-107-110](https://doi.org/10.18821/1728-2802-2018-22-2-107-110)
  7. Кордюк М.Ю., Петрова А.М., Малезик М.С. Роль адгезивных молекул в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта у детей. В сб.: Гайдарова Т.А., ред. Национальная школа челюстно-лицевой хирургии и имплантологии в Иркутске: материалы XII Всероссийской научно-практической конференции, Иркутск, 03–04 марта 2021 года. Иркутск; 2021. С. 85–88.
  8. Галиева А.С., Давидович Н.В., Оправин А.С., и др. Эндоэкология полости рта и цитоморфологические особенности буккального эпителия у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта // *Экология человека.* 2022. Т. 29, № 7. С. 471–480. doi: [10.17816/humeco106242](https://doi.org/10.17816/humeco106242)
  9. Szafranski S.P., Winkel A., Stiesch M. The use of bacteriophages to biocontrol oral biofilms // *J. Biotechnol.* 2017. Vol. 250. P. 29–44. doi: [10.1016/j.jbiotec.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.01.002)
  10. Sinha A., Maurice C.F. Bacteriophages: Uncharacterized and Dynamic Regulators of the Immune System // *Mediators Inflamm.* 2019. Vol. 2019. P. 3730519. doi: [10.1155/2019/3730519](https://doi.org/10.1155/2019/3730519)
  11. Abusleme L., Dupuy A.K., Dutzan N., et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation // *ISME J.* 2013. Vol. 7, No. 5. P. 1016–1025. doi: [10.1038/ismej.2012.174](https://doi.org/10.1038/ismej.2012.174)

## References

1. Shirokov VY, Zhdanova OY, Govorunova TV. Changes of vascular endothelium adhesive properties in patients with chronic generalized slight periodontitis during the treatment. *Bulletin of New Medical Technologies.* 2015;22(4):79–83. (In Russ). doi: [10.12737/17029](https://doi.org/10.12737/17029)
2. Govorunova TV, Popykhova EB, Shirokov VYu, et al. Soluble forms of adhesive molecules in blood serum as a marker of endothelial dysfunction in chronic generalized parodontitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2019;64(12):747–52. (In Russ). doi: [10.18821/0869-2084-2019-64-12-747-752](https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-747-752)
3. Kowalski J, Górska R, Cieślik M, et al. What Are the Potential Benefits of Using Bacteriophages in Periodontal Therapy? *Antibiotics (Basel).* 2022; 11(4):446. doi: [10.3390/antibiotics11040446](https://doi.org/10.3390/antibiotics11040446)
4. Łusiak–Szlachowska M, Weber–Dąbrowska B, Górski A. Bacteriophages and Lysins in Biofilm Control. *Viol. Sin.* 2020;35(2):125–33. doi: [10.1007/s12250-019-00192-3](https://doi.org/10.1007/s12250-019-00192-3)
5. Gannenکو AS, Miroshnichenko VV, Masimov AE. Application of bacteriophages in inflammatory periodontal disease treatment. *Actual Problems in Dentistry.* 2020;16(1):64–9. (In Russ). doi: [10.18481/2077-7566-20-16-1-64-69](https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-1-64-69)
6. Kuchmina MV, Turkina AY, Paramonov YO. The possibilities of using phage therapy in dentistry. *Russian Journal of Dentistry.* 2018;22(2):107–10. (In Russ). doi: [10.18821/1728-2802-2018-22-2-107-110](https://doi.org/10.18821/1728-2802-2018-22-2-107-110)
7. Kordyuk MYu, Petrova AM, Malezhik MS. Rol' adgezivnykh molekul v patogeneze vospalitel'nykh zabolevaniy polosti rta u detey. In: *Gaydarova TA, editor. Natsional'naya shkola chelyustno-litsevoy khirurgii i implantologii v Irkutsk: materialy XII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Irkutsk, 03–04 March 2021.* Irkutsk; 2021. P. 85–8. (In Russ).
8. Galieva AS, Davidovich NV, Opravin AS, et al. Endoecology of the oral cavity and cytomorphological features of buccal epithelium in people with inflammatory periodontal diseases. *Ekologiya Cheloveka.* 2022;29(7):471–80. (In Russ). doi: [10.17816/humeco106242](https://doi.org/10.17816/humeco106242)
9. Szafranski SP, Winkel A, Stiesch M. The use of bacteriophages to biocontrol oral biofilms. *J Biotechnol.* 2017;250:29–44. doi: [10.1016/j.jbiotec.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.01.002)
10. Sinha A, Maurice CF. Bacteriophages: Uncharacterized and Dynamic Regulators of the Immune System. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:3730519. doi: [10.1155/2019/3730519](https://doi.org/10.1155/2019/3730519)
11. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J.* 2013;7(5):1016–25. doi: [10.1038/ismej.2012.174](https://doi.org/10.1038/ismej.2012.174)

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Этика.** Использованы данные пациента в соответствии с письменным информированным согласием.

**Funding.** The authors declare no funding for the study.

**Ethics.** The data is used in accordance with the informed consent of patient.



**Информация об авторах:**

*Давидович Наталья Валерьевна* — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, SPIN: 5230-2125, <https://orcid.org/0000-0002-6414-9870>, e-mail: [nvdavidovich@gmail.com](mailto:nvdavidovich@gmail.com)

*Галиева Александра Сергеевна* — ассистент кафедры терапевтической стоматологии, SPIN: 3054-9139, <https://orcid.org/0000-0002-7037-7730>, e-mail: [alexgalieva@yandex.ru](mailto:alexgalieva@yandex.ru)

✉ *Кукалевская Наталья Николаевна* — ассистент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, SPIN: 1844-4439, <https://orcid.org/0000-0003-3371-1485>, e-mail: [n.kukalevskaya@yandex.ru](mailto:n.kukalevskaya@yandex.ru)

*Башилова Елена Николаевна* — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры гистологии, SPIN: 9526-8284, <https://orcid.org/0000-0002-9247-6633>, e-mail: [ebashilova@mail.ru](mailto:ebashilova@mail.ru)

*Оправин Александр Сергеевич* — д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии, SPIN: 7270-2960, <https://orcid.org/0000-0002-0057-3357>, e-mail: [opravin\\_52@mail.ru](mailto:opravin_52@mail.ru)

*Соловьева Наталья Владиславовна* — д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической физиологии, SPIN: 2263-8904, <https://orcid.org/0000-0002-0664-4224>, e-mail: [patophiz@yandex.ru](mailto:patophiz@yandex.ru)

**Вклад авторов:**

*Давидович Н. В.* — сбор и анализ данных, написание текста.

*Галиева А. С.* — сбор материала, написание текста, статистическая обработка данных.

*Кукалевская Н. Н.* — сбор и анализ данных, интерпретация.

*Башилова Е. Н.* — интерпретация данных, написание текста.

*Оправин А. С.* — концепция и дизайн, анализ данных.

*Соловьева Н. В.* — интерпретация данных, написание текста.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Information about the authors:**

*Nataliya V. Davidovich* — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics, SPIN: 5230-2125, <https://orcid.org/0000-0002-6414-9870>, e-mail: [nvdavidovich@gmail.com](mailto:nvdavidovich@gmail.com)

*Aleksandra S. Galieva* — Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, SPIN: 3054-9139, <https://orcid.org/0000-0002-7037-7730>, e-mail: [alexgalieva@yandex.ru](mailto:alexgalieva@yandex.ru)

*Natal'ya N. Kukalevskaya* — Assistant of the Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics, SPIN: 1844-4439, <https://orcid.org/0000-0003-3371-1485>, e-mail: [n.kukalevskaya@yandex.ru](mailto:n.kukalevskaya@yandex.ru)

*Elena N. Bashilova* — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, SPIN: 9526-8284, <https://orcid.org/0000-0002-9247-6633>, e-mail: [ebashilova@mail.ru](mailto:ebashilova@mail.ru)

*Aleksandr S. Opravin* — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, SPIN: 7270-2960, <https://orcid.org/0000-0002-0057-3357>, e-mail: [opravin\\_52@mail.ru](mailto:opravin_52@mail.ru)

*Nataliya V. Solovyova* — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, SPIN: 2263-8904, <https://orcid.org/0000-0002-0664-4224>, e-mail: [patophiz@yandex.ru](mailto:patophiz@yandex.ru)

**Contribution of the authors:**

*Davidovich N. V.* — collection and analysis of data, writing the text.

*Galieva A. S.* — collection of material, writing the text, statistical data processing.

*Kukalevskaya N. N.* — data collection and analysis, interpretation.

*Bashilova E. N.* — interpretation of data, writing the text.

*Opravin A. S.* — concept and design, data analysis.

*Solovyova N. V.* — interpretation of data, writing the text.

Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article all authors.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.