

Abstract**Demkovich A.**

*HSEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky MH Ukraine"
1, M. Voli, Ternopil, 46001, Ukraine*

PATHOGENIC ROLE OF THE MICROBIAL PERSISTENCE OF DENTAL PLAQUE IN PERIODONTITIS DEVELOPMENT

This article presents the role of microbial factors in the development of inflammation in periodontal. The leading role in the formation of inflammation in the mouth belongs resistant obligate anaerobic and microaerophilic organisms. During invasion of bacteria produce compounds that reduce or completely block the activity of protective systems. Factors that induce prolonged inflammation and periodontal tissue destruction usually are attributed exo- and endotoxins by pathogenic bacteria, in particular Porphyromonas gingivalis, the number of which increases substantially in periodontal diseases, especially in fresh lesions. Identification of P. gingivalis indicates the progression risk of chronic inflammation in parodontum.

The aim of the work is to analyze the scientific literature data of the microbial etiology of periodontitis, for the development of the disease, a combination of these conditions: pathogenic bacteria in an amount sufficient to start the inflammatory process; living conditions in the mouth should contribute to the growth and reproduction of pathogenic organisms; in periodontal tissues should be absent microorganisms – bacteria parodontopathic antagonists; microorganisms have spatially localized so that they (or) their metabolic products could act directly on target cells; the human body must be sensitive to bacteria and their toxins. Gums have of features associated with the structure of this component periodontal mucosa. Found that in most places periodontal destruction and often occur P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, P. intermedia, T. forsythensis, E. corrodens, F. nucleatum. P. melanogenica, V. parvula, Peptostreptococcus micros and others. Inflammation in periodontal tissues and is caused by microbial dental plaque. It with the development of periodontitis found to increase the number P. gingivalis, P. intermedia and T. forsythensis more than 100 times. Pathogenicity factors of is endotoxin, phospholipase A, that violates the integrity of the membrane epithelial cells and hemagglutinin protease and contributing active introduction of microorganisms in the periodontal tissues and their rapid destruction. Deep penetration of microorganisms in the gum tissue leads to a high probability relapse after therapy. P. gingivalis is one of the major pathogens involved in periodontitis. Predominance in tissues Porphyromonas gingivalis is a poor prognostic sign in typical forms of periodontitis. Porphyromonas gingivalis – gramnegative anaerobic fixed coli, which belong to the family Porphyromonadaceae. The surface is covered with P. gingivalis fibrils. They are the most frequent, followed Aggregatibacter Actinomycetemcomitans, pathogens of chronic generalized periodontitis. Especially a lot of them can be found in fresh area destruction. They are most closely associated with chronic periodontitis from all the pathogens. Intracellular Porphyromonas gingivalis able to subdue the metabolism of cells

that are directly relevant to the development of the disease. So, after the invasion of *Porphyromonas gingivalis* in gingival epitheliocytes is inhibited the secretion of interleukin-8 weakens periodontal natural protection. In the situation that created microorganism, loses signal the presence of bacteria and not sent white blood cells to destroy them. *P. gingivalis* may prevent migration polymorphonuclear leukocytes and through the epithelial barrier.

Key words: Periodontal, periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis*, microbe, inflammation.

Corresponding author: *demkovych.andrii@gmail.com

Резюме

Демкович А.Є.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» Майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ МІКРОБНОЇ ПЕРСИСТЕНЦІЇ ЗУБНОЇ БЛЯШКИ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

У статті представлено характер мікробної персистенції в розвитку запального процесу в пародонті. Доведена провідна роль резистентної облигатної анаеробної та мікроаерофільної мікрофлори у формуванні запального процесу в порожнині рота. У процесі інвазії бактерії продукують біологічно активні речовини, які знижують або повністю блокують активність захисних систем організму. До факторів, що індукують тривале запалення і руйнування тканин пародонта, зазвичай відносять екзо- і ендотоксини пародонтопатогенних бактерій, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, кількість яких істотно зростає при захворюваннях пародонта, особливо у свіжих вогнищах ураження. Виявлення *P. gingivalis* вказує на ризик прогресування хронічного запалення в пародонті.

Ключові слова: Пародонт, пародонтит, *Porphyromonas gingivalis*, мікрофлора, запалення.

Резюме

Демкович А. Е.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины» Площадь Воли, 1, Тернополь, 46001, Україна

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МИКРОБНОЙ ПЕРСИСТЕНЦИИ ЗУБНОЙ БЛЯШКИ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

В статье представлен характер микробной персистенции в развитии воспалительного процесса в пародонте. Доказана ведущая роль резистентной облигатной анаэробной и микроаэрофильной микрофлоры в формировании воспалительного процесса в полости рта. В процессе инвазии бактерии продуцируют биологически активные вещества, которые снижают или полностью блокируют активность защитных систем организма. К факторам, которые индуцируют длительное воспаление и разрушение тканей пародонта, обычно относят экзо- и эндотоксины пародонтопатогенных бактерий, в частности *Porphyromonas gingivalis*, количество которых существенно возрастает при заболеваниях пародонта, особенно в свежих очагах поражения. Выявление *P. gingivalis* указывает на риск прогрессирования хронического воспаления в пародонте.

Ключевые слова: Пародонт, пародонтит, *Porphyromonas gingivalis*, микрофлора, воспаления.

Автор, відповідальний за листування: *demkovych.andrii@gmail.com



Серед захворювань пародонта перше місце належить генералізованому пародонтиту. В даний час пародонтит розглядають як хронічне деструктивне імунно-запальне захворювання пародонтальних тканин, яке є реакцією на присутність анаеробної мікрофлори [1]. Так звані пародонтопатогени і їх вірулентні фактори викликають хронічне перманентне запалення з вираженим запально-імунним компонентом, значною мірою визначаються індивідуальними та генетичними факторами. Це запально-деструктивний процес, охоплюючий всі тканини пародонта і приводить в кінцевому підсумку до резорбції кісткової тканини [2]. Темп резорбції кісткової тканини, який у 80% випадків становить від 0,05 до 0,5 мм на рік, залежить від складу мікрофлори пародонтальних кишень, гігієни порожнини рота, наявності поєднаної патології і системних факторів ризику [3, 4]. Усе ще не існує єдиної точки зору на етіологію та патогенез уражень пародонта і на сучасному етапі більшість вітчизняних і закордонних дослідників вважають генералізований пародонтит поліетіологічним захворюванням із різними механізмами розвитку.

Серед чинників ризику запальних процесів у пародонтальних тканинах вирішальне значення мають порушення мікробіоценозу ротової порожнини, дисбаланс імуннокомпетентних систем організму, недостатність антиоксидантного захисту та транскапілярного обміну в навкол зубних тканинах, але загально визнаною є думка про те, що провідна роль у формуванні запального процесу в порожнині рота належить резистентній, облігатній, анаеробній і мікроаерофільній мікрофлорі зубної бляшки [5]. Патогенна та умовнопатогенна мікрофлора порожнини рота визнається одним з провідних факторів в етіології запальних захворювань пародонта [6]. Результати бактеріологічних досліджень і вивчення під'ясенного зубного нальоту свідчить про багатокомпонентний склад мікрофлори при даній патології.

Якщо дотримуватися тільки мікробної етіології пародонтиту [7], то для розвитку цього захворювання необхідне поєднання наступних умов: присутність пародонтопатогенних хвороботворних бактерій в кількості, достатній для початку запального процесу; умови проживання в порожнині рота повинні сприяти зростанню і розмноженню патогенної мікрофлори; в тканинах пародонта повинні бути відсутні мікро-

організми – антагоністи пародонтопатогенних бактерій; мікроорганізми повинні просторово локалізуватися так, щоб вони і (або) продукти їх життєдіяльності могли діяти безпосередньо на клітини-мішені; організм людини повинен бути чутливий до мікробів і їх токсинів. При цьому слід враховувати, що ясна мають цілий ряд особливостей, пов'язаних з будовою слизової цього компонента пародонта. Епітелій сулькулярного відділу ясен, розташований навколо шийки зуба, не має зроговілих клітин. Відстань між епітеліальними клітинами цього відділу більша, ніж в інших відділах слизової оболонки ясен. Ці фактори обумовлюють більш високу проникність епітелію для мікробних токсинів і лейкоцитів [8].

Мікроорганізми бляшки, в результаті активного виділення різноманітних ферментів, які сприяють розвитку мікроциркуляторних порушень пародонта, запускають ряд запальних реакцій, викликають деполімеризацію глікозаміногліканів, білків тканин пародонта, у першу чергу, колагену. Такий механізм розвитку патологічного процесу займає важливе місце в патогенезі розвитку захворювань пародонта дистрофічно-запального походження [9, 10].

Зубний наліт найбільш часто утворюється й відкладається на оральних поверхнях нижніх центральних різців у ділянках їх шийок і сповзає в ясенну борозну, викликаючи її подразнення та запалення, збільшуючи стікання зубного ліквору. У патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту зубний наліт пенетрує дно ясенної борозни, проникаючи під епітелій у строму сполучної тканини, викликаючи її запалення. У свою чергу, запалення збільшує стікання ліквору й у такий спосіб значно покращує умови для розмноження мікроорганізмів в ділянці новоствореної своєрідної патологічної екологічної ніші – пародонтальної кишені. Крім того, запалення стимулює вегетацію епітелію в напрямку верхівки кореневої частини зуба, що обмежена компактними пластинками періодонтальної щілини. Саме вегетація епітелію викликає дефект епітеліального покриву дна ясенної борозни й відсікає зв'язки періодонта. Зв'язки періодонта заміщаються грануляційною тканиною, значно збільшуючи площу поверхні зовнішнього покриву, інфільтрованого мікробіотою зубного нальоту. Таким чином, основною патогенетичною ланкою, гранню перетворення захисної біоплівки, зубного нальоту, що утворений



індигенною мікробіотою порожнини рота, є подолання представниками мікробіоти епітеліального покриву та поширення запального інфільтрату у сполучній тканині пародонта за зубо-ясенні з'єднання ясенної борозни [5, 11, 12].

Індивідуальні розбіжності у кількості мікроорганізмів в порожнині рота здорових дорослих людей з інтактними зубами залежать від багатьох факторів: від характеру харчування, від інтервалів між прийомами їжі, від ширини міжзубних проміжків, від гігієнічного догляду за порожниною рота [13].

До складу постійної мікрофлори порожнини рота входять представники кількох груп мікроорганізмів: 1) бактерії; 2) гриби; 3) спірохети; 4) найпростіші; 5) віруси.

За даними ряду авторів [14, 15], близько половини представників резидентної (нормальної) флори є факультативними і облигатно-анаеробними стрептококами, які включають в свій склад *Str. salivarius*, *Str. mutans*, *Str. mitis*, *Str. sanguis* і пептострептококи. Інша половина резидентної флори складається з вейлонел (близько 25 %) і дифтероїдів (близько 25 %). Облігатні анаероби в порожнині рота також постійно представлені групою *Bacteroides*. Лактобацили, стафілококи, спірохети, фузобактерії, бактероїди, дріжджі, гриби, найпростіші відносяться до другорядних представникам резистентної флори.

Вважають, що розвиток і прогресування захворювань пародонта може бути пов'язано з впливом 6-10 мікроорганізмів, які проявляють свій патогенний ефект в будь-якій комбінації. В подальшому ця теорія набула найбільшої популярності [13].

Встановлено, що в місцях найбільшої деструкції пародонта найчастіше зустрічаються *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *T. forsythensis*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *P. melanogenica*, *V. parvula*, *Peptostreptococcus micros* та ін. Запалення в тканинах пародонта викликається мікрофлорою зубної плівки [16]. У ній у міру розвитку пародонтиту виявлено збільшення кількості *P. gingivalis*, *P. intermedia* і *T. forsythensis* більш ніж у 100 разів [13, 17, 18]. Факторами патогенності їх є ендотоксин, фосфоліпаза А, що порушує цілісність мембран епітеліальних клітин, а також протеази і гемаглютинин, що сприяють активному впровадженню мікроорганізмів в тканини пародонта і швидкому їх руйнуванню [19]. Глибоке проникнення цих мікроорганізмів

у тканини ясен призводить до високої ймовірності рецидивів після проведеної терапії. Однак ці ж бактерії присутні і у здорових людей в інтактному пародонті, так як існує рівновага між макро- і мікроорганізмом. Не маючи чітких доказів етіотропності конкретного мікроорганізма до певної форми захворювань пародонта, можна рахувати лише «головні» мікробні патогени причиною певних клінічних проявів захворювання.

Потрібна наявність настільки вірулентних бактерій в ясенній борозні і пародонтальних тканинах, які можуть викликати відповідну імунну реакцію організму з боку клітинного та гуморального імунітету. До основного антибактеріального механізму відносять протеолітичні ферменти, що виробляються моноцитами, поліморфноядерними лейкоцитами [17]. Пародонтотгенні бактерії виробляють ферменти, які стимулюють активність різних імунокомпетентних клітин – макрофагів, лейкоцитів, руйнують імуноглобуліни (IgG) своїми ферментами. Найбільш активними є мікробні протеази, які зменшують продукцію IgA і IgG, тим самим знижуючи бар'єрну функцію слизової оболонки порожнини рота і полегшуючи проникненню в тканини токсичних продуктів, літичних ферментів, під'ясенної мікрофлори [20, 21]. Протеолітичні ферменти пародонтотгенних бактерій відносять до одних з найбільш важливих вірулентних факторів. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* і *Porphyromonas gingivalis* володіють широким спектром факторів вірулентності, зокрема протеолітичною і остеорезорбуючою активністю. *Porphyromonas gingivalis* виробляє металлопротеїнази, цистеїнпротеїнази, аспарагінпротеїнази, що викликають деградацію неспецифічних IgA і IgG, шляхом розщеплення їх на невеликі пептиди [22].

В процесі розвитку запалення компоненти бактеріальної клітинної стінки (особливо ліпополісахарид) та продукти розпаду тканин разом із прозапальними цитокінами (головним чином ФНП- α , ІЛ-1 і інтерферон-гама – ІФН- γ), стимулюють вироблення оксиду азоту (NO) індукцебельною формою синтази оксиду азоту (iNOS) в різних типах клітин [23-25].

P. gingivalis є одним з основних збудників, що беруть участь в пародонтиті. Переважання в тканинах *Porphyromonas gingivalis* являється поганим прогностичним ознакою при типових формах пародонтиту. *Porphyromonas gingivalis* – нерухомі грамнегативні анаеробні палички, які



відносяться до сімейства Porphyromonadaceae. Поверхня *P. gingivalis* покрита перитрихіально фімбріями. Вони є найчастішими, після *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*, збудниками хронічного генералізованого пародонтиту. Особливо багато їх можна виявити у свіжих вогнищах ураження. З усіх збудників вони найбільш тісно пов'язані з хронічним пародонтитом [26, 27]. У досліджах *in vitro* показана потенційна роль фімбрій в адгезії до епітеліоцитів, колонізації і деструкції пародонта. Численні дослідження вказують на важливість фімбрій для розвитку інфекційного процесу, здатність проникати в епітеліальні і ендотеліальні клітини ясен. Виходячи із сучасних поглядів патогенезу інфекційних захворювань, викликаних даним збудником, важливу роль в розвитку мікробної патології можуть грати саме адгезини, які приймають участь в прикріпленні мікроорганізму до колонізуючої поверхні, і токсини, порушуючі важливі функції еукаріотичних клітин. Провідну роль в патогенезі інфекційного процесу, викликаного *P. gingivalis*, відіграють нефібрильні адгезини і білки з токсичною функцією. Основним адгезином є фібриліл FimA – білок строго специфічний для штамів *P. gingivalis*. Токсичну функцію виконують протеази (Arg-X або Lys-X), а також фосфатази, ДНКази, РНКази та інші білки [27].

Внутрішньоклітинно розташовані *Porphyromonas gingivalis* здатні підпорядкувати собі метаболізм клітини, що має пряме відношення до розвитку захворювання [28, 29]. Так, після інвазії *Porphyromonas gingivalis* в ясенних епітеліоцитах пригнічується секреція інтерлейкіну-8, що в цілому послаблює природний захист пародонта. В умовах, що створилися мак-

роорганізмом, позбавляється сигнал про присутність бактерій і не направляються лейкоцити для їх знищення. *P. gingivalis* може перешкодити міграції поліморфоядерних лейкоцитів через епітеліальний бар'єр [30]. Виявлення *P. gingivalis* вказує на ризик прогресування хронічного запалення в пародонті. Їх кількість істотно зростає при захворюваннях пародонта, особливо у свіжих вогнищах ураження. Показано, що протеолітичні ферменти можуть руйнувати різні білки організму і, можливо, порушувати функції його клітин. *P. gingivalis* синтезують протеази, що руйнують імуноглобуліни, гінгіпаліни, що індують продукцію інтерлейкіну-6 нейтрофілами, гемолізіни, ендотоксини [31]. У ряді робіт було встановлено участь NO в патогенезі пародонтиту [32, 33]. Було показано, що бактерії *Porphyromonas gingivalis*, які є одними з основних пародонтопатогенних мікроорганізмів, здатні індукувати утворення NO індукцебельною NO-синтазою як *in vitro* [34], так і *in vivo* при повторній оральній інокуляції мишам [32].

Отже, виходячи з аналізу літературних джерел, можна зробити висновок, що у сучасній стоматології для діагностики хвороб періодонта необхідне проведення мікробіологічних досліджень для виявлення основних збудників пародонтиту. Мікробіологічна діагностика дозволяє отримати необхідну інформацію для вибору препарату і методу системної терапії з використанням антибіотиків, а також для контролю і оцінки ефективності обраного методу антибактеріальної терапії [35, 36]. Крім того, при встановленні етіологічного фактора лікар зможе конкретизувати діагноз і скласти прогноз розвитку хвороби.

References (список літератури)

1. Nahirnyi YaP, Stefaniv IV, Gorban YeM. [Basic trends in the development of new drugs for the treatment of periodontitis and gingivitis]. *Ukr. Clinical Dentistry*. 2011;4:22–26.
2. Zabolotnyi TD, Markov AV, Shylivskiy IV. *Generalizovanyi parodontyt* [Generalized periodontitis]. Lviv: GalDent Publ., 2011. 240 p.
3. Mudra VM. [Study of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β) in blood and their products in cultures mononuclear patients with chronic generalized periodontitis who need dental implants]. *Ukr. Implantology. Paradontology. Osteology*. 2011;4:10–16.
4. Kowalski M, Brocka E, Barylski M. [et al.]. Assessment of the periodontal state in subjects with metabolic syndrome. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2009;26(156):620–625.
5. Neporada KS, Mykytenko AO, Yankovskyi DS. [et al.]. [Chronic generalized periodontitis as a result of violation of biofilm of oral cavity]. *Bel. Modern Dentistry*. 2013;3:22–25.
6. Hajishengallis G, Abe T, Maekawa T. [et al.]. Role of complement in host-microbe homeostasis of the periodontium. *Semin. Immunol*. 2013;25(1):65–72.
7. Pashchenkov MV, Alzahova BI, Lvov VL. [et al.]. [Features of the induction of pro-inflammatory genes in dendritic cells and mac-



- rophages under the influence glucoseminilmu-ramiltriptide Gram-negative bacteria]. *Rus. Immunology*. 2013;1:10–15.
8. Grudyanov AI, Ovchinnikova VV. [The detection rate of various representatives parodontopato-gen microflora in periodontitis of varying severity]. *Rus. Stomatology*. 2009;3:34–37.
 9. Zoryanova NV, Grygoryan AS, Grudyanov AI. [Species composition of anaerobic microflora of periodontal pockets depending on the stage of periodontitis]. *Rus. Stomatology*. 2009;4:43–47.
 10. Kavushevskaya NS, Tyupka TI, Masliy YuS. [Investigation of antimicrobial activity of dental gels based on lysozyme]. *Ukrainian biopharmaceutical Journale*. 2012;5-6(22-23):94–97.
 11. Kupchak OI. [Analysis of the microbial composition of the root canal in patients with chronic apical periodontitis and periodontal inflammatory diseases]. *Ukr. The world of medicine and biology*. 2014;2:47–50.
 12. Verkaik MJ, Busscher HJ, Rustema-Abbing M. [et al.]. Oral biofilm models for mechanical plaque removal. *Clin. Oral Invest*. 2010;14:403–409.
 13. Zorina OA, Kulakov AA, Grudyanov AI. [Microbiocenosis the mouth in normal and inflammatory periodontal diseases]. *Rus. Stomatology*. 2011;1:73–78.
 14. Volkova MN. [Analysis of the microbial composition of subgingival plaque patients with chronic periodontitis]. *Rus. Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2012;(1):138–145.
 15. Dmitrieva LA, Atrushkeych VG, Galieva DT. [Comparative analysis of the microbial content of root canals and periodontal pockets in patients with chronic generalized periodontitis and with intact periodontium]. *Rus. Endodontics Today*. 2010;2:2–13.
 16. Skochko OV, Bobrova NA, Izmailova OV. [et al.]. [The role of some microorganisms and parodontopatogennyh Asp299Gly polymorphism of TLR4 in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Rus. Journal Microbiology Epidemiology and Immunobiology*. 2011;5:83–86.
 17. Shymanskyi ShL, Chilikin VN, Malyshev IY. [et al.]. [Phagocytic periodontal protection and ways to activate]. *Rus. Stomatology*. 2013;92(5):64–69.
 18. Ramamoorthy RD, Nallasamy V, Reddy R. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine. *Journal Pharm. Bioallied. Sci*. 2012;4:422–426.
 19. Bielecka E, Scavenius C, Kantyka T. [et al.]. Peptidyl arginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* abolishes anaphylatoxin C5a activity. *J. Biol. Chem*. 2014;289(47):32481–32487.
 20. Komiyama Y, Kafkova LR, Barasch A. [et al.]. Origin of galactose-deficient immunoglobulin in gingival crevicular fluid in periodontitis. *J. Periodontol*. 2014;85(2):1779–1785.
 21. Naiff PF, Ferraz R, Cunha CF. [et al.]. Immunophenotyping in saliva as an alternative approach for evaluation of immunopathogenesis in chronic periodontitis. *J. Periodontol*. 2014;85(5):111–120.
 22. Nespryadko VP, Zhdavovych IO. [Features immunologic adaptation in generalized periodontitis]. *Bel. Modern Dentistry*. 2011;3:60–62.
 23. Duragina LH, Sedyh VP, Dorofeeva OV. [State of systemic and local immunity of patients with simultaneous lesions of periodontal and oral mucosa in combination with depressive disorders]. *Ukr. Bulletin of the problems of biology and medicine*. 2014;2(1):140–145.
 24. Shcherba VV, Korda MM. [Effect of inhibitors of NO-synthase expression of cytokines and condition of connective tissue in periodontitis on a background of concomitant chronic hepatitis]. *Ukr. Medicines Ukraine*. 2013;5:55–58.
 25. Nemecek A, Pavlica Z, Petelin M. [et al.]. Systemic use of selective iNOS inhibitor 1400W or non-selective NOS inhibitor L-NAME differently affects systemic nitric oxide formation after oral *Porphyromonas gingivalis* inoculation in mice. *Arch. Oral. Biol*. 2010;55(7):509–514.
 26. Stathopoulou PG, Benakanakere MR, Galicia JC. [et al.]. The host cytokine response to *Porphyromonas gingivalis* is modified by gingipains. *Oral Microbiol. Immunol*. 2009;24(1):11–17.
 27. Zhu C, Yang J, Sun J. [et al.]. Induction of immune response and prevention of alveolar bone loss with recombinant *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase. *Arch. Oral Biol*. 2013;58(12):1777–1783.
 28. Jeong E, Lee JY, Kim SJ. [et al.]. Predominant immunoreactivity of *Porphyromonas gingivalis* heat shock protein in autoimmune diseases. *J. Periodontal Res*. 2012;47(6):811–816.
 29. Darveau RP. *Porphyromonas gingivalis* neutrophil manipulation: risk factor for periodontitis? *Trends Microbiol*. 2014;22(8):428–429.
 30. Bartold PM, Marino V, Cantley M. [et al.]. Effect of *Porphyromonas gingivalis*-induced in-



- inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Periodontol.* 2010;37(5):405–411.
31. Duran-Pinedo AE, Baker VD, Frias-Lopez J. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* induces expression of transposases and cell death of *Streptococcus mitis* in a biofilm model. *Infect. Immun.* 2014;82(8):3374–3382.
32. Shcherba VV, Korda MM. [Pathogenetic peculiarities of periodontitis on a background of chronic hepatitis]. *Ukr. Medical Chemistry.* 2012;14(2):64–68.
33. Mariano FS, Campanelli AP, Nociti Jr FH. [et al.]. Antimicrobial peptides and nitric oxide production by neutrophils from periodontitis subjects. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2012;45(11):1017–1024.
34. Nemes A, Pavlica Z, Crossley DA. [et al.]. Chronic ingestion of *Porphyromonas gingivalis* induces systemic nitric oxide response in mice. *Oral Microbiol. Immunol.* 2009;24:204–210.
35. Pleskanovskaya NV, Ippotilov EV, Tsyarov VN. [et al.]. [Rationale and assessment of the effectiveness of combination of local (anti-inflammatory, antibacterial and immunotropic) therapy in treatment of inflammatory periodontal diseases]. *Rus. Stomatology.* 2013;1:26–30.
36. Sharma A, Pradeep R. Clinical efficacy of 1% alendronate gel in adjunct to mechanotherapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J. Periodontol.* 2012;83(1):19–26.

(received 12.01.2015, published online 30.06.2015)

(отримано 12.01.2015, опубліковано 30.06.2015)

