

Микробиоценоз пародонтального кармана и воспалительные заболевания пародонта

Зорина О. А., к.м.н., старший научный сотрудник отделения пародонтологии ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ Минздравсоцразвития», г. Москва; **Грудянов А. И.**, д.м.н., проф., заведующий отделением пародонтологии ФГУ «ЦНИИС и ЧЛХ Минздравсоцразвития», г. Москва; **Ребриков Д. В.**, д.б.н., директор по науке ЗАО «НПФ ДНК-Технология», руководитель ЦКП ОБН РАН «Генетический полиморфизм», г. Москва

Periodontal pocket microbiocenosis and periodontal inflammatory diseases

Zorina O.A., Grudyanov A.I., Rebrikov D.V.

Резюме

Полость рта представляет собой комплексную экологическую систему. В таких биотопах как слюна, десневая жидкость, пародонтальный карман и биопленки обнаружено свыше 700 различных видов микроорганизмов. Нарушение соотношения нормальной и условно-патогенной флоры приводит к развитию дисбактериозов. Одним из проявлений такого дисбаланса является широко распространенное заболевание – пародонтит. В обзоре рассмотрены ключевые аспекты влияния состава микробного биоценоза пародонтального кармана на развитие воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: пародонтальный карман, микробиоценоз, пародонтит

Summary

Oral bacterial communities includes several microbiocenoses. Saliva, periodontal pocket and tunica mucosa of mouth is a habitat of a set of more that 700 different species of microorganisms. Some of them can cause periodontitis or gingivitis. Periodontitis is a common chronic inflammatory disease of tooth-supporting tissues caused by multibacterial infection. It has been shown that periodontitis patients carry higher number of disease-associated bacteria than healthy ones. The goal of the current review is to summarize knowledge about influence of periodontal pocket microbiocenosis composition on inflammatory diseases of tooth-supporting tissues.

Keywords: periodontal pocket, microbiocenosis, periodontitis

Введение

Исследование микробиома человека является одним из быстро развивающихся направлений системной биомедицины. Присутствие в организме человека постоянной микробной составляющей является эволюционно выработанным, физиологически необходимым компонентом, выполняющим ряд важнейших метаболических функций и защищающим от проникновения инфекции. Таксономический состав микробиоты человека зависит от большого числа факторов, в том числе этнических, физиолого-генетических, социокультурных, связанных с образом жизни, с типом и режимом питания. Изменения в микробиоте служат показателем состояния здоровья человека, индикатором развития многих болезней и патологий.

Микроорганизмы, составляющие любой микробиоценоз человека, условно можно разделить на 3 большие группы: 1) нормофлору, 2) условно-патогенные и 3) патогенные [1]. Стабильное нормальное микробное сообщество вытесняет многие патогенные агенты из микробиоценоза, снижает вероятность заражения при попадании патогена в организм человека [2-4].

В последнее время большое внимание уделяется анализу микробной флоры полости рта. Слизистая оболочка полости рта играет уникальную роль во взаимодействии организма с окружающим его миром микробов. Полость рта представляет собой комплексную экологическую систему, составными частями которой являются вирусы, бактерии, грибы и простейшие [2-4]. В таких биотопах как слюна, десневая жидкость, пародонтальный карман и биопленки обнаружено свыше 700 различных видов микроорганизмов [5, 6].

Количество и видовой состав микробной флоры полости рта каждого здорового человека является относительно стабильным, поскольку существует ряд факторов, обеспечивающих постоянство состава микрофлоры. Одну из главных ролей в поддержании постоянства микробного состава играет свойственный постоянной

Ответственный за ведение переписки -
Ребриков Денис Владимирович,
117587, Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж,
корп. 6, эт. 11, ДНК-Технология,
тел.+7 903 777 24 64,
e-mail: denis@dna-technology.ru

микрофлоре антагонизм по отношению к патогенным и условно-патогенным микробам [7, 8].

Индивидуальные различия в количестве микроорганизмов в полости рта здоровых взрослых людей с интактными зубами зависят от многих факторов: характера питания, интервалов между приемами пищи, ширины межзубных промежутков, гигиенического ухода за полостью рта и др. [9]. Защитные механизмы организма хозяина также в значительной степени влияют на вирулентность условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в каждом из биотопов. Нарушение соотношения нормальной и условно-патогенной флоры приводит к развитию дисбактериозов и характеризуется снижением относительного содержания лактобактерий и бифидобактерий. Одним из проявлений такого дисбаланса является широко распространенное заболевание – пародонтит.

Согласно Socransky [10], для развития пародонтита необходимо сочетание четырех факторов:

- (1) ослабление защитных механизмов организма,
- (2) подходящее местное окружение,
- (3) повышенное содержание пародонтопатогенных бактерий,
- (4) сокращение количества непатогенных бактерий, ингибирующих развитие пародонтита.

Сегодня пародонтальные заболевания считаются заболеваниями полибактериальной природы, причем каждому заболеванию соответствует свой профиль пародонтопатогенных бактерий [10, 11]. Несмотря на наличие значительного количества микроорганизмов, обнаруженных в пародонтальных карманах, лишь несколько из них признаны пародонтопатогенными: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola* [10-14]. Пародонтогенных бактерий разделяют на несколько устойчивых микробных комплексов характерных для клинических состояний полости рта [15].

Несмотря на то, что бактерии играют решающую роль в развитии пародонтита и гингивита, защитные факторы организма определяют структуру бактериально-го сообщества и скорость прогрессии заболевания. Эпидемиологические и клинические исследования пародонтита позволили ассоциировать данное заболевание с несколькими факторами риска. Поскольку пародонтит проявляется в виде периодических ремиссий, большинство пациентов не находятся в стадии активного течения болезни (рецидивы случаются редко и нерегулярно). В то же время у небольшой доли пациентов пародонтит прогрессирует значительно быстрее, а реакция на терапевтическое лечение часто является неудовлетворительной. В этой связи при рассмотрении течения заболевания имеет смысл разделять пациентов на людей с высокой и низкой предрасположенностью к пародонтиту. В настоящее время ведутся активные исследования, направленные на выявление генетических факторов, определяющих предрасположенность к пародонтиту. Среди генов, аллельное состояние которых влияет на вероятность и скорость прогрессии пародонтита, исследователи отмечают гены ин-

терлейкинов, коллагенов, матриксных металлопротеиназ и др. [16-22].

Поскольку прогрессия пародонтита обусловлена как состоянием ротовой полости в целом, так и системными заболеваниями, сегодня многие исследования направлены на выяснение взаимосвязи этих факторов и оценку их вклада в скорость прогрессии заболевания. К числу механизмов, вовлеченных в процесс патогенеза относят: активацию защитных систем организма, выход в кровотоки воспалительных медиаторов, увеличение количества грамотрицательных бактерий и продуктов их жизнедеятельности в поддесневых биопленках [23-25].

Существует две основные теории, по-разному оценивающие связь воспалительных заболеваний пародонта с количеством и характером микробного состава зубного налета [26-28].

1. Теория неспецифического микробного состава. Выдвинута Walter Löesche в 1976 г. Автор предполагает, что состояние пародонта зависит от «количества вырабатываемых бактериями повреждающих веществ». Это значит, что, пока количество этих повреждающих агентов не превосходит защитные способности слюны и тканей, пародонт остается в нормальном состоянии. В соответствии с этой концепцией, состояние пародонта зависит от уровня гигиены полости рта. В большинстве клинических случаев эта теория постоянно подтверждается в клинике, и именно на ее основе и построена общая схема лечебных мероприятий при ВЗП: снятие зубных отложений и применение антибактериальных средств.

2. Теория специфического микробного состава налета заключается в том, что только определенный по составу налет является патогенным, и его патогенность связана с наличием либо с увеличением в составе налета лишь определенных микроорганизмов. Автором этой теории также является Löesche, он провозгласил ее на основе методов выделения конкретных микроорганизмов в составе зубного налета.

Основное развитие эта теория получила с появлением доказательств о роли *Actinobacillus actinomycetemcomitans* в патогенезе ювенильного пародонтита, а несколько позже - об аналогичной роли *Porphyromonas gingivalis* при типичных формах [29-31]. Преобладание в тканях *A.actinomycetemcomitans* является плохим прогностическим признаком и при типичных формах пародонтита [32, 33]. Полагают, что развитие и прогрессирование заболеваний пародонта может быть связано с воздействием 6-10 микроорганизмов, которые оказывают свой патогенный эффект в любой комбинации. В дальнейшем эта теория приобрела наибольшую популярность [32-36].

Установлено, что в местах наибольшей деструкции пародонта чаще всего встречаются *P. gingivalis*, *A.actinomycetemcomitans*, *P.intermedia*, *B. forsythus*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*. Однако эти же бактерии присутствуют и у здоровых людей в интактном пародонте, так как существует равновесие между макро- и микроорганизмом. Не имея четких доказательств этнотропности конкретного микроорганизма к определенной форме за-

болеваный пародонта, можно говорить лишь о «главных» микробных патогенах при определенных клинических проявлениях заболевания [32, 33].

Несостоятельность попыток надежно связать возникновение воспалительного процесса в пародонте с появлением и действием конкретного микроорганизма привела к преобладанию точки зрения большинства исследователей, согласно которой микрофлору пародонтального кармана стали расценивать как предопределяющий фактор возникновения пародонтита, действующий в условиях иммунного ответа организма-хозяина и определенных условиях внешней среды [35, 37, 38].

Агрессивные свойства бактерий проявляются двояко: во-первых, прямым токсическим воздействием, вызывающим воспаление и деструкцию в тканях пародонта; во-вторых, опосредованно, когда микроорганизмы запуская целый комплекс иммунопатогенетических механизмов как ответ на их агрессию [39-41].

Говоря о вирулентности пародонтопатогенных микроорганизмов, следует отметить следующие факторы: адгезию, колонизацию и инвазию. Кроме того, в процессе жизнедеятельности микроорганизмов происходит выделение активных веществ, которые оказывают прямое и опосредованное повреждающее действие:

- эндотоксинов, которые устойчивы к температурным воздействиям, стимулируют формирование антител (липополисахариды грамотрицательной флоры - выделяются при гибели и во время деления микробной клетки посредством образования везикул);
- энзимов, которые благодаря своей метаболической активности способны вызывать целевую деструкцию тканей и участвовать в механизмах образования периодонтального кармана;
- клеточных ядов, токсинов.

Одним из ведущих механизмов проникновения бактерий в десну является их транслокация (перемещение) из биопленки в десну с последующим инфицированием всех тканей пародонта (этап колонизации). Сущность этого этапа сводится к преодолению микроорганизмами защитных барьеров полости рта и пародонта. Этап альтерации колонизируемых тканей является результатом дальнейшего межклеточного и тканевого взаимодействия возбудителей и организма-хозяина. Течение этого этапа зависит как от повреждающего действия микробов, так и от ответной реакции макроорганизма на внедрившиеся пародонтопатогенные бактерии [42, 43].

Некоторые авторы считают, что не все бактерии обладают способностью к глубокому инвазивному проникновению, так как они не способны выжить в условиях атаки со стороны защитных тканевых систем. Так же в эксперименте было показано, что при переносе зубного налета из очагов активной деструкции пародонта животным с интактным пародонтом только *P.gingivalis* активно проникали в ткани, в отличие от других типов бактерий. Следовательно, инвазивностью обладают лишь определенные виды микроорганизмов [45].

В процессе инвазии бактерии вырабатывают соединения, снижающие или полностью блокирующие активность

защитных систем организма. Если сапрофитные представители микрофлоры выделяют экзотоксин, к которому ткани пародонта толерантны, то особенностью пародонтопатогенных микроорганизмов является выделение эндотоксина, активно повреждающего клетки, соединительно-тканые образования, основное вещество [32, 33].

Важнейшим фактором вирулентности грамотрицательных анаэробных микроорганизмов является липополисахаридный эндотоксин, находящийся на внешней мембране бактерий, который активирует систему комплемента, лейкоциты, выделяющие простагландины, лейкотриены, свободные радикалы и другие токсические продукты, направленные на разрушение бактериальных патогенов и, одновременно приводящие к воспалительным и деструктивным поражениям пародонта. Липополисахаридный эндотоксин, также является иммунологическим адьювантом, участвует в резорбции костной ткани [46-48].

Лейкотоксин, секретируемый *A.actinomycescomitans*, вызывает лизис полиморфно-ядерных лейкоцитов ПМЯЛ, которые теряют свои защитные функции. Высокая продуктивность лейкотоксина определяется лейкотоксиновым геном, который имеет склонность к мутации, что ассоциируется с локализованным ювенильным пародонтитом. Еще одним фактором вирулентности *A.actinomycescomitans* и *P.gingivalis* является фактор, ингибирующий фибробласты, в результате выделения которого подавляются репаративные процессы в пародонте [49, 50].

Бактерии вырабатывают и другие токсические вещества: меркаптены, жирные кислоты, гидролитические ферменты, разрушающие тканевые структуры: соединительную ткань (коллагеназа, протеиназы), эпителиальные структуры (кератиназа), жировую ткань (фосфолипазы), поверхностные структуры клеток (нейраминидаза) [51].

Предполагается, что ферменты при накоплении в значительных количествах, и, действуя совместно с тканевыми протеазами и протеазами из аккумулярованных лейкоцитов, могут вызывать значительную деструкцию тканей [32, 33].

Из обнаруженных в последнее время кандидатов в пародонтопатогены можно назвать представителей родов *Campylobacter*, *Abiotrophia*, *Gemella*, *Capnocytophaga*, и *Neisseria*. Однако пока не ясно, играют ли данные виды существенную роль в развитии пародонтита [52].

Недавно было высказано предположение об участии герпесвирусов в этиологии и патогенезе агрессивных форм пародонтита. Так, вирус Эпштейна-Барр атакует пародонтальные В-лимфоциты, а цитомегаловирус - моноциты и Т-лимфоциты [53]. В зонах пародонтального поражения, ассоциированных с герпесвирусной инфекцией, как правило, наблюдается повышенное содержание пародонтопатогенных бактерий [54]. В данном случае с точки зрения патогенеза, пародонтит может являться следствием либо первичной рецидивирующей вирусной инфекции хозяина, либо вирус-зависимого ослабления защитных систем организма [55].

Таким образом, в настоящее время ведутся работы по описанию качественных и количественных характеристик микробиоценозов ротовой полости в норме и при

пародонтальных заболеваниях. Эти данные, судя по первым результатам, могут иметь важное значение при диагностике и лечении пародонтита и гингивита. В дальнейшем можно ожидать расширения списка патогенов, представленность которых была охарактеризована на достаточно больших выборках. По-видимому, на развитие за-

болеваний пародонта влияет не только качественный, но и количественный состав микробиоценоза ротовой полости, поэтому при количественных исследованиях микробиоценоза в рамках научного исследования необходимо учитывать как можно большее разнообразие вероятных болезнетворных агентов. ■

Литература:

- Kumar PS, Griffen AL, Moeschberger ML, Leys EJ. Identification of Candidate Periodontal Pathogens and Beneficial Species by Quantitative 16S Clonal Analysis. *J Clin Microbiology*. 2005, Vol. 43, No. 8 p. 3944–3955.
- Демченко Т.В., Иванченко И.Г., Балашов Н.В. Роль микробного фактора в патогенезе свободнорадикальных повреждений пародонта. // Под ред. проф. Н.В. Куряжиной. // Актуальные проблемы стоматологии: Матер. межвуз. науч.-практ. конф. - Рязань: РГМУ. -1998. - С.158-160.
- Косенко К.Н., Чумакова Ю.Г., Городенко Э.А., Басова С.П. Микробные ассоциации пародонтального кармана у больных генерализованным пародонтитом. // Висник стоматологич. - 2000. - №3. - С.10-13.
- Зайцева Е.М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Саратов, 2007. - 24 с.
- Усатова Г.Н. Адгезия и колонизация микроорганизмами полости рта. // Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону. - 1989. - 19 с.
- Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. 2001. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J. Bacteriol*. 183:3770–3783.
- Рабинович И.М., Хазанова В.В., Дмитриева Н.А. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта. // Стоматология. - 1996. - №2. - С.26-27.
- Рабинович И. М., Дмитриева Н. А., Ефимович О.И. Коррекция микробиологических изменений у больных с дисбактериозами полости рта. // Тр. VI съезда Стоматол. Асс. России. - М., 2000. - С. 281-283.
- Пономарева И.Г. Экологическая значимость микрофлоры полости рта в плане стоматологической реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Волгоград, 1993. - 23 с.
- Socransky SS, Haffajee AD, Dzink JL, Hillman JD. Associations between microbial species in subgingival plaque samples. *Oral Microbiol Immunol* 1988;3:1-7.
- Maiden MF, Cohee P, Tanner AC. Proposal to conserve the adjectival form of the specific epithet in the reclassification of *Bacteroides forsythus* Tanner et al. 1986 to the genus *Tannerella* Sakamoto et al. 2002 as *Tannerella forsythia* corrig., gen. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003;53:2111-2112.
- Takamatsu N, Yano K, He T, Umeda M, Ishikawa I. Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, and *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol* 1999;70:574-580.
- Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000 1994;5:78-111.
- Simonson LG, McMahon KT, Childers DW, Morton HE. Bacterial synergy of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in a multinational population. *Oral Microbiol Immunol* 1992;7:111-112.
- Holt SC., Ebersole J.L. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the 'red complex', a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. // *Periodontology* 2000. - 2005. - Vol. 38. - С 72-122.
- Kinane DF, Hodge PJ, Eskdale J, Ellis R, Gallagher G (1999). Analysis of genetic polymorphisms at the interleukin-10 (IL-10) and tumour necrosis factor (TNF) loci in early-onset periodontitis. *J Periodontol Res* 34:1-8.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. (1997). The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 24:72-77.
- Golub LM, Ciancio S, Ramamurthy NS, et al. Low-dose doxycycline therapy: effect on gingival and crevicular fluid collagenase activity in humans. *J Periodontol Res*. 1990;25:321-330.
- Sorsa T, Uitto VJ, Suomalainen K, et al. Comparison of interstitial collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontol Res*. 1988;23:386-393.
- Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: dynamic and interactive tissues. *Periodontol* 2000. 1993;3:39-63.
- Jotwani R, Eswaran SV, Moonga S, Cutler CW. MMP-9/TIMP-1 imbalance induced in human dendritic cells by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010, 58(3):314-21
- Carneiro E, Menezes R, Garlet GP, Garcia RB, Bramante CM, Figueira R, Sogayar M, Granjeiro JM. Expression analysis of matrix metalloproteinase-9 in epithelialized and nonepithelialized apical periodontitis lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Jan;107(1):127-32
- Al-Ghamdi HS, Anil S. Serum antibody levels in smoker and non-smoker saudi subjects with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2007 Jun;78(6):1043-50.
- Popadiak K, Potempa J, Riesbeck K, Blom AM. Biphasic effect of gingipains from *Porphyromonas gingivalis* on the human complement system. *J Immunol*. 2007 Jun 1;178(11):7242-50.
- Behl Y, Siqueira M, Ortiz J, Li J, Desta T, Faibish D, Graves DT. Activation of the acquired immune response reduces coupled bone formation in response to a periodontal pathogen. *J Immunol*. 2008 Dec 15;181(12):8711-8
- Loesche W.J., Grossman N.S. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2001. - Vol.14, №10. - P.727-752.
- Грудянов А.И., Фоменко Е.В. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта // - М. - «МИА» - 2010. - С.24-43.
- Socransky S.S., Haffajee A.D. Periodontal microbial ecology. // *Periodontol*. 2000. - 2005. - Vol.38. - С 135-187.
- Tanner A.C., IZARD J. *Tannerella forsythia*, a periodontal pathogen entering the genomic era. //

- Periodontol. 2000. - 2006. - Vol.42. - P.88-113.
30. Tanner A.C.R., Kent R. Jr., Dyke Van T., Sonis S.T., Murray L.A. Clinical and other risk indicators for early periodontitis in adults. // J. Periodontal. - 2005. - Vol.76, №4. - P.573-581.
 31. Tanner A.C.R., Paster B.J., Lu S.C., Kanasi E., Kent R.Jr., Van Dyke T., Sonis S.T. Subgingival and tongue microbiota during early periodontitis. // J. Dent. Res. - 2006. - Vol.85, №4. - P.318-323.
 32. Mori Y., Yoshimura A., Ukai T., Lien E., Espevik T., Hara Y. Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis. // Oral Microbiol. Immunol. - 2003. - Vol.18, №1. - P.54-58.
 33. Seya T., Oshiumi H., Sasai M. et al. TICAM-1 and TICAM-2: Toll-like receptor adapters that participate in induction of type I interferons. // Int. J. Biochem. Cell. Biol. - 2005. - Vol.37. - P.524-529.
 34. Haffajee A.D., Bogren A., Hasturk H., Feres M., Lopez N.J., Socransky S.S. Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. // J. Clin. Periodontol. - 2004. - Vol.31. - P.996-1002.
 35. Kornman K.S. Diagnostic and prognostic tests for oral diseases: practical applications. // J. Dent. Educ. - 2005. - Vol.69, №5. - P.498-508.
 36. Haffajee A., Teles R., Socransky S. Association of Eubacterium nodatum and Treponema denticola with human periodontitis lesion. // Oral Microbiol. Immunol. - 2006. - Vol.21, №5. - P.269-282.
 37. Kamra J., Nakou M., Gmur R., Baehni P. Microbiological profile of early onset aggressive periodontitis patients. // Oral Microbiol. Immunol. - 2004. - Vol.19, №5. - P.314-321.
 38. Kornman K.S., Newman M.G. Role of genetics in assessment, risk, and management of adult periodontitis. - In: Periodontal Medicine, eds. Rose L.F., Genco R.J., Cohen D.W., Mealey B.L. Ontario: B.C. Decker, Inc. - 2000. - 45 p.
 39. Парунова Н. Влияние микрофлоры полости рта на регенерацию тканей пародонта у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. - канд. мед. наук. - М., 2004. - 21 с.
 40. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Носик А.С., Щербо С.Н. Современные методы микробиологической диагностики заболеваний тканей пародонта. // Стоматология. - 2005. - №11 (43). - С.26-29.
 41. Чухловин А.Б., Соловьева А.М., Матело С.К. и др. Микробные маркеры заболеваний пародонта и их практическая значимость в стоматологии // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. - 2007. - Т.144, №10. - С.427-431.
 42. Flemmig Th.F., Karch H. Микробиологическая диагностика маргинального пародонтита. // Квинтэссенция. Пародонтология. Спецвыпуск. - 1998. - С.11-15.
 43. Цепов Л.М., Орехова Л.Ю., Николаев А.И., Михеева Л.А. Факторы местной резистентности и иммунологической реактивности полости рта. Способы их клинико-лабораторной оценки (обзор литературы). Ч. II. // Пародонтология. - 2005. - №3 (36) - С.35-39.
 44. Чепуркова О.А., Чеснокова М.Г., Недосеко В.Б. Особенности микробиоценоза пародонтального кармана при генерализованном пародонтите средней степени тяжести. // Институт стоматологии. - 2007. - №3. - С.86-88.
 45. Wilson T.G., Kornman K.S. Fundamentals of periodontics. - Tokyo: Quintessence Publishing Co. - 1996. - 564 p.
 46. Nakamura T., Nitta H., Ishikawa I. Effect of low dose Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide pretreatment on cytokine production by human whole blood. // J. Periodont. Res. 2004. - Vol.39. - P.129-135.
 47. Graves D.T., Naguib G., Lu H., Desta T., Amar S. Porphyromonas gingivalis fimbriae are pro-inflammatory but do not play a prominent role in the innate immune response to P. gingivalis. // J. Endotoxin Res. - 2005. - Vol.11, №1. - P.13-18.
 48. Ren L., Leung W.K., Darveau R.P., Jin L. The expression profile of lipopolysaccharide-binding protein, membrane-bound CD14, and toll-like receptors 2 and 4 in chronic periodontitis. // J. Periodontol. - 2005. - Vol.76, №11. - P.1950-1959.
 49. Johansson A., Hanstrom L., Kalfas S. Inhibition of Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxicity by bacteria from the subgingival flora. // Oral Microbiol. Immunol. - 2000. - Vol.15. - P.218-225.
 50. Kelk P., Claesson R., Hanstrom L. Abundant secretion of bioactive interleukin-1beta by human macrophages induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin. // Infect. Immun. - 2005. - Vol.73. - P.453-458.
 51. Burne R., Quivey R., Marquis R. Physiologic homeostasis and stress responses in oral biofilms. // Methods Enzymol. - 1999. - Vol.310. - P.441-460.
 52. Kumar PS, Griffen AL, Moeschberger ML, Leys EJ. Identification of Candidate Periodontal Pathogens and Beneficial Species by Quantitative 16S Clonal Analysis. J Clin Microbiology. 2005, Vol. 43, No. 8 p. 3944-3955.
 53. Hernáiz K, Szalmás A, Mogyorósi R, Czompa L, Veress G, Csoma E, Márton I, Kynya J. Prevalence and activity of Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis lesions. J Endod. 2010 Sep;36(9):1485-9.
 54. Chalabi M, Rezaei F, Moghim S, Mogharehbad A, Rezaei M, Mehraban B. Periodontopathic bacteria and herpesviruses in chronic periodontitis. Mol Oral Microbiol. 2010 Jun;25(3):236-40.
 55. Slots J. Human viruses in periodontitis. Periodontol 2000. 2010 Jun;53:89-110