

Доманова Е.Т., Цыбиков Н.Н., Зобнин В.В., Смирницкая М.В., Дедюхин И.И.
МИКРОФЛОРА И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛОВУШКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПАРОДОНТИТА
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Основным этиологическим фактором возникновения и прогрессирования пародонтита является биоплёнка – организованное скопление микроорганизмов в сложном межклеточном матриксе. Мультивидовые биоплёнки демонстрируют сложные коммуникации между бактериями и поддерживают симбиотические связи – чувства кворума (*QS-quorum sensing*) в микробиоме [1]. Ключевыми посредниками коммуникации бактерий между собой или клетками организма-хозяина, считаются бактериальные внеклеточные везикулы (*BEV – Bacterial Extracellular Vesicles*) [2, 3]. Бактериальные везикулы обеспечивают селективное преимущество родительским клеткам, способствуют образованию биоплёнок, расширению границ, участвуют в транспорте вирулентных факторов, переносе генетической информации между клетками, могут распространяться на большие расстояния и играть ключевую роль в развитии болезней. В этом обзоре была проанализирована роль *BEV* в коммуникации между бактериями и клетками организма-хозяина, рассмотрены ключевые механизмы воспаления и иммунной резистентности.

Ключевые слова: зубная биопленка, чувство кворума, воспаление, пародонтит, бактериальные внеклеточные везикул

Domanova E.T., Tsybikov N.N., Zobnin V.V., Smirnitskaya M.V., Dedyukhin I.I.
MICROFLORA AND BACTERIAL TRAPS IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTITIS
Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation,
39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Abstract. The primary etiological factor for the onset and progression of periodontitis is biofilm, an organized accumulation of microorganisms within a complex intercellular matrix. Multispecies biofilms demonstrate sophisticated communication between bacteria and maintain symbiotic relationships via quorum sensing (*QS*) within the microbiome [1]. Bacterial extracellular vesicles (*BEVs*) are considered key mediators of communication among bacteria themselves and with host cells [2, 3]. Bacterial vesicles provide a selective advantage to parent cells, promote biofilm formation and expansion, participate in the transport of virulence factors and genetic information, transform immune cells, can disseminate over long distances, and play a crucial role in disease development. This review analyzes the role of *BEVs* in the communication between bacteria and host cells and examines key pathways of inflammation and immune resistance.

Keywords: dental biofilm, quorum sensing, inflammation, periodontitis, bacterial extracellular vesicles

Введение.

Распространенность воспалительных заболеваний пародонта в России составляет 85%, а начальные явления отмечаются у 53% населения [4]. Это заболевание накладывает на пациентов значительное экономическое и медицинское бремя, серьёзно ухудшая качество жизни, и может вызывать системные воспалительные реакции. В патогенезе воспалительных заболеваний пародонта важную роль играют нарушения ассоциативных взаимоотношений представителей автономной флоры полости рта: частичное или полное вытеснение непатогенных видов, известных как «симбионты», и усиленное размножение бактерий, не свойственных здоровой биопленке, – «патобионтов».

Доказано, что для инициации заболевания необходимо формирование зрелой поддесневой биопленки с обязательным участием наиболее агрессивных пародонтопатогенных бактерий: грамотрицательные облигатные и факультативные анаэробные бактерии *Porphyromonas gingivalis* (P.

gingivalis), *Tannerella forsythia* (*T.forsythia*), *Treponema denticola* (*T.denticola*), *Prevotella intermedia* (*P.intermedia*), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*), *Rothia dentocariosa* (*R.dentocariosa*), *Fusobacterium nucleatum* (*F.nucleatum*); грамположительные – облигатный анаэроб – *Filifactor alocis* (*F.alocis*).

Оральная биопленка – это структурированное сообщество, состоящее из широкого спектра микробов, встроенных в самоорганизующийся матрикс *Extracellular polymeric substances* (EPSs). Эта пористая матрица состоит из органических и неорганических материалов, имеет пространственную и химическую неоднородность, содержит водные каналы для снабжения бактерий питательными веществами и удаления продуктов жизнедеятельности. Формирование зубной биопленки происходит в несколько этапов. Макромолекулы матрикса, адгезины и внеклеточная ДНК способствуют предварительной коагрегации и адгезии бактерий к пленке слюны. Ранние колонизаторы планктонные бактерии ротовой полости прикрепляются к пелликуле зуба с помощью специфических белков связывания, таких как муцины, агглютинины, ферменты альфа-амилаза, статерин, белки, богатые пролином, фосфатом. Силы взаимодействий можно условно разделить на три типа: силы дальнего действия (50–100 нм) между двумя компонентами, к ним относятся: силы Ван-дер-Ваальса, кулоновские и диполь-дипольные взаимодействия; силы среднего действия (10–50 нм), включают гидрофобные взаимодействия; и силы ближнего действия (менее 5 нм) – это ковалентные и водородные связи, электростатические взаимодействия, ионные и кислотно-основные взаимодействия Льюиса. С помощью этих сил белки проходят конформационные изменения, позволяющие первым бактериям адгезироваться. Сила прикрепления увеличивается с образованием EPSs. В дополнение к матрице, прикрепление бактерий внутри биопленки происходит с помощью специализированных придатков – фимбрий или пили, обладающих адгезинами. У спирохет *T. denticola* жгутики находятся в периплазматическом пространстве, это усиливает подвижность в высоковязких микросредах, позволяя ускользать от иммунной системы, обеспечивая защиту от антител, секретируемых специфически против белков жгутиков [5]. Фимбрии *P. gingivalis* способствуют агрегации с поверхностной протеазой *T. denticola* и человеческой глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой, способствуя инвазии в клетки хозяина. Подвижность, опосредованная жгутиками и хемотаксисом, считается фактором вирулентности [1].

Признаками зрелой биопленки являются способность к вертикальной и горизонтальной передаче информации (контагиозность), внутриклеточный паразитизм и наличие обширного комплекса факторов патогенности. Тенденция к парной агрегации существует у 90% бактерий, ассоциированных с зубной биопленкой. С увеличением плотности бактерий в биопленке, способных обмениваться генетической информацией, регулировать симбиоз, адаптироваться к стрессу, образовывать новые биопленки, формируется кворум. Этот коммуникативный механизм осуществляется внеклеточными бактериальными ловушками – BEV [6, 2, 7]. По мере того, как растёт концентрация микробиома человека, увеличивается количество бактериальных везикул, что дает родительским бактериям селективное преимущество, способствуя генетической трансформации и территориальному росту биоплёнок [8].

BEV представляют собой нано-частицы размером от 20 до 400 нм, покрытые липидным бислоем, и обнаруживаются в биологических жидкостях организма, в частности слюне и десневой жидкости [9]. Способы продуцирования бактериальных внеклеточных ловушек различаются. Грамположительные бактерии обычно вырабатывают везикулы цитоплазматической мембраны (CMVs – *Cytoplasmic Membrane Vesicles*), а грамотрицательные бактерии выделяют везикулы внешней мембраны – (OMVs – *Outer Membrane Vesicles*) и везикулы, содержащие участки как внешней, так и внутренней бактериальной мембраны – (OIMVs – *Outerinner Membrane Vesicles*) [10]. Образование мембранных везикул грамотрицательных бактерий (MB) включает такие механизмы, как образование нелитических везикул (тип В) и взрывной лизис клеток с последующим слиянием фрагментов мембраны в везикулярные структуры (тип Е) [11]. Бактериальные везикулы внешней мембраны представляют собой основную форму BEV, выделяемых пародонтальными патогенами. Образование OMVs происходит, когда внешняя мембрана расширяется быстрее, чем слой пептидогликана, часто из-

за потери или смещения ковалентных связей между этими двумя структурами [12]. Везикулы наружной/внутренней мембраны OIMV образуются за счет аутолизина – эндогенного литического фермента, расщепляющего пептидогликановые компоненты мембраны. Специфические фосфолипиды, ЛПС и другие молекулы, которые накапливаются во внешней мембране бактерий, также могут индуцировать выработку OMB путем изменения кривизны мембраны [13]. Например, образованию OMVs у *P. gingivalis* может способствовать повышающая регуляция определенных липидов внутренних или наружных листков мембраны бактерий, связанная с избирательным включением анионных липополисахаридов (A-LPS – Anionic Lipopolysaccharides) и семейства белков С-концевого домена (CTD – C-Terminal Domain) [14]. Другой предполагаемый механизм регулирования образования OMVs связан с системой фосфолипидного транспорта липосом, состоящих из фосфолипидов и других амфифильных молекул. OMVs обогащены периплазматическими белками и липидами. OIMVs содержат цитоплазматические компоненты, вероятно, из-за ослабления слоя пептидогликана бактерий эндолизинами – ферментами бактериофагов [13]. Экспрессия эндолизинов может разрушать пептидогликановый слой, что приводит к взрывному лизису бактерий и образованию везикул типа E, которые включают в себя взрывные везикулы внутренней мембраны (EOMVs – Explosive Outer Membrane Vesicles) и взрывные везикулы с внешней и внутренней мембраны (EOIMVs – Explosive Outer-Inner Outer Membrane Vesicles), содержащие цитоплазматические компоненты [15]. Грамположительная *F. alocis* высвобождает везикулы путём взрывного лизиса клеток, образуя CMVs цитоплазматической мембраны. Этот процесс называется «пузырьковой гибелью клеток». Поскольку BEV служат средством коммуникации между бактериями и клетками-хозяевами, они могут влиять на формирование биоплёнки [6, 2].

Созревание биопленки зубного налета начинается с распознавания полисахаридных белково-связывающих участков на бактериальной мембране ранних колонизаторов факультативных анаэробов (грамотрицательные кокки *Neisseria* и грамположительные *R. dentocariosa*, *S. mutis*) поздними колонизаторами облигатными анаэробами (*P. gingivalis*, *F. alocis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia* и *A. actinomycetemcomitans*, *Campylobacter concisus* и *rectus*). *F. nucleatum* считается условно-патогенным микроорганизмом и выступает как мост между ранними и поздними колонизаторами, что может частично объяснить, почему они так многочисленны в образцах как здоровых, так и больных участков. *Fusobacterium* опосредует коагрегацию аэробных и строго анаэробных бактерий, связываясь рецепторными сайтами *S. mutans*, в то время как *S. mutans* неспособен соединиться с *P. gingivalis*. Протеазы в OMVs *P. gingivalis* снижают экспрессию белков, связанных с адгезией, на поверхности *F. nucleatum*, препятствуя его проникновению в клетки эпителия полости рта и аутоагрегации. Однако это не влияет на морфологию или пролиферацию *F. nucleatum*. При соинфекции *F. nucleatum* и *P. gingivalis* фузобактерии парадоксальным образом усиливают инвазивную способность *P. gingivalis* [16]. OMV, полученные от *F. nucleatum*, могут вызывать изменение фенотипа макрофагов с M0 на M1, что приводит к потере тканей пародонта. *P. gingivalis* способствует более глубокому проникновению инфекции, предотвращая деградацию *F. nucleatum* внутри клеток и сохраняя его биологическую активность [17].

Коагрегация не является случайной, и рецепторные участки каждого вида бактерий обладают специфичностью для комплементарного связывания с молекулами адгезии определенных бактерий. Например, *T. forsythia* контролирует *F. nucleatum*, поглощая лиганды рецепторов домена олигомеризации нуклеотидов NOD-2 (Nucleotide Oligomerization Domain), выделяемые *Fusobacterium*, снижает активность эпителиальных клеток полости рта, что приводит к нарушению распознавания патогена [18]. Примером межбактериальной коммуникации является рост *T. denticola*, которая стимулируется изомаляной кислотой, продуцируемой *P. gingivalis*, свою очередь *T. denticola* синтезирует янтарную кислоту и поддерживает рост *P. gingivalis*. Низкий уровень *P. gingivalis*, менее 0,01% от общей нагрузки микрофлоры полости рта, считается «краеугольным камнем» в развитии воспаления в тканях пародонта. Это согласуется с гипотезой бляшек, которая предполагает непропорциональное дисбиотическое влияние малочисленных, но вирулентных видов на всё микробное сообщество, как прямо, так и косвенно, через обмен экспрессией генов, межмикробные

метаболические продукты, иммунную модуляцию, всё это подрывает обороноспособность клеток хозяина. *P. gingivalis*, *T. denticola* и *T. forsythia* могут объединяться в устойчивую и стабильную многовидовую биопленку. Этот полимикробный синергизм в биопленке зубного налета существует для увеличения вирулентности биомассы [19]. Начальный этап колонизация биопленки зависит от генов *P. Gingivalis* *ppk* и *uspA*, обеспечивая включение в колонию *T. denticola*, в дальнейшем процесс образования синергичных биопленок генерируется генами *rgpB* и *fimA* *P. gingivalis*, а также *flgE* и *sfpA* *T. denticola*. Микробные BEV благодаря содержанию генетического материала ДНК, мРНК и других некодирующих РНК родительских бактерий, способствуют горизонтальному переносу генов (HGT-horizontal genetransfer) между видами [20]. В OMVs *P. gingivalis*, *T. denticola* и *T. forsythia*, были обнаружены мРНК и РНК, при этом они могут активировать толл-подобные рецепторы TLR7, TLR8 и TLR9. Для усиления адгезии на клетках хозяина *T. forsythia* и *P. gingivalis* экспрессируют сиалидазы, которые отщепляют концевые сиаловые кислоты от гликопротеинов на эпителиальных клетках, обнажая скрытые эпитопы для прикрепления [14, 21]. Несмотря на совместную работу, *T. forsythia* препятствует внутриклеточной колонизации *P.gingivalis* в эпителиальных клетках полости рта, в то время как сама проникает и тем самым продляет свою жизнеспособность. Так же *T. forsythia* прилипает к мезенхимальным стволовым клеткам зубных фолликулов, проникает в них и ведет к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET-Neutrophil Extracellular Traps) [22]. OMVs *T. forsythia* индуцируют выработку IL-6, IL-8 и MCP-1 (Macrophage Colonystimulating Pactor) в мезенхимальных стволовых клетках фибробластов пародонтальных связок человека и TNF- α и IL-8 – в макрофагах. Моноциты и дифференцированные макрофаги могут фагоцитировать OMVs *T. forsythia*, что приводит к активации провоспалительной реакции. Избегание иммунного ответа не является жизнеспособной стратегией ни для *T. forsythia*, ни для *P. gingivalis*, поскольку оба вида полагаются на воспаление как на возможность расширения географии колонии и получения питательных веществ из продуктов распада тканей [23].

Ближайшим филогенетическим родственником *Tannerella forsythia* является *Tannerella serpentiformis* – полезная для здоровья биопленки бактерия. Равномерно распределяясь по всей многовидовой биопленке, *T. serpentiformis* приводит к вытеснению *T. forsythia* и уменьшению общего количества клеток. *T. serpentiformis* обладает высоким иммуностимулирующим потенциалом на фибробласты и макрофаги пародонтальных тканей, вызывая экспрессию мРНК, медиаторов воспаления. Кроме того, *T. serpentiformis* менее эффективно проникает в эпителиальные клетки, чем *T. forsythia* [24]. Ряд исследований показал, что OMVs *P. gingivalis* повышают подвижность неактивных бактерий, способствуя формированию мультивидовой биопленки, участвуя в совместной агрегации с *T. denticola* и *Lachnoanaerobaculum saburreum* (*L. saburreum*) [25]. Кроме того, OMVs из *P. gingivalis*, обогащенные гингипаинами или адгезинами, способствуют совместной агрегации *Streptococcus* spp., *F. nucleatum*, *Actinomyces naeslundii* (*A. naeslundii*) и *Actinomyces viscosus* (*A. viscosus*). Более того, OMVs *P. gingivalis* усиливают адгезию *T. forsythia* к эпителиальным клеткам и их инвазию, способствуя повышению вирулентности. Кроме того, BEV, полученные от пародонтопатогенных микроорганизмов, обладают функцией подавления и рассеивания конкурирующих биопленок. Например, OMVs *P. gingivalis*, по-видимому, оказывают негативное влияние на формирование биопленки и сохранение *Streptococcus gordonii* (*S. gordonii*) в зависимости от гингипаина, создавая более благоприятную среду для собственного выживания [16].

Везикулы OMVs грамположительных бактерий *F. alocis* эффективно активируют сигнальные пути MAPK и NF- κ B, расположенные ниже TLR2, и увеличивают дисбаланс между уровнями RANKL/OPG (ключевое звено гомеостаза костной ткани, ответственное за дифференцировку остеокластов и остеолит) в мезенхимальных стромальных клетках, тем самым способствуя дифференцировке остеокластов, подавляя дифференцировку остеобластов и приводя к усилению резорбции костной ткани [26, 27]. В то же время, OMVs *F. alocis* способствуют выработке гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов, IL-6, -8 в кератиноцитах полости рта человека. Эти биоактивные молекулы могут действовать как мощные иммуностимуляторы, приводя к воспалению пародонта [28].

Дисбаланс видов *Campylobacter concisus* и *rectus* способствует прогрессированию пародонтита, а именно – подавлению экспрессии *C. concisus* и увеличению *C. rectus*. В здоровом пародонте *Veillonella parvula* ингибирует рост *P. gingivalis*, занимая субстратную нишу последнего [3].

OMV, полученные от *A. actinomycetemcomitans*, могут доставлять в фибробласты дёсен цитолетальный токсин, вызывающий растяжение клеток – CDT, тем самым вызывая характерный эффект растяжения, влияя на возникновение и прогрессирование заболеваний пародонта. OMVs, вырабатываемые *A. actinomycetemcomitans*, содержат внеклеточную РНК (вкРНК), которая может встраиваться в комплекс РНК-индуцированного подавления экспрессии генов хозяина, регулируя транскрипты-мишени. Экзосомы вкРНК влияют не только на локальные иммунные реакции, но и могут проникать через гематоэнцефалический барьер [29]. Кроме того, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* и *P. gingivalis* выделяют малые РНК через OMVs, которые стабильно переносятся в клетки-хозяева, модулируя иммунные реакции апоптоза [30].

Заключение. Образование внеклеточных везикул – это распространённый регулируемый процесс бактерий, в ходе которого белки оболочки, в том числе мембранные белки, липиды, иммуностимулирующие молекулы, а также ДНК и РНК, секретируются в концентрированной форме [31, 32]. Бактерии, организующие кворум, обмениваются генетическим материалом между собой с помощью внеклеточных везикул, по этой причине снижается или полностью блокируется восприимчивость к антибиотикам [5]. Надежды на всемогущество антибиотиков, увы, постепенно тают: резистентность бактерий к ним становится всё шире [8, 33, 34]. Вмешиваясь в процесс чувствительности к кворуму можно подавить вирулентность микроорганизмов, что является привлекательной мишенью в противомикробной терапии, поскольку регулирует выработку факторов патогенности за счёт селективного давления на рост. Меры, которые могут нарушить любой этап цикла биопленки, рассматриваются как потенциальный подход к её контролю [35, 36].

Понимание взаимоотношений пародонтальной микробиоты является одним из приоритетов. Эти знания приведут к новым рекомендациям и инновационным профилактическим методам, позволят значительно снизить интенсивность заболеваний пародонта. Будущее пародонтологической терапии заключается в разработке передовых материалов и стратегий, которые стабилизируют микробиом полости рта, что в конечном итоге приводит к долгосрочному здоровью пародонта. Одной из целей пародонтологического лечения является возвращение к «здоровой» биоплёнке.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов.

Доманова Е.Т. – 30% (идея и выстраивание концепции обзора, подбор и анализ литературы, написание текста статьи).

Цыбиков Н.Н. – 30% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Зобнин В.В. – 15% (подбор и анализ литературы, написание текста статьи).

Смирницкая М.В. – 15% (подбор и анализ литературы, написание текста статьи).

Дедюхин И.И. – 10% (подбор и анализ литературы, написание текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной дисциплине:

3.3.3. – Патологическая физиология;

3.1.7. – Стоматология.

Список литературы:

1. Abdulkareem A.A., Al-Taweel F.B., Al-Sharqi A.J.B., Gul S.S., Sha A., et al. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol.* 2023 Apr. 2. 15 (1). 2197779. doi: 10.1080/20002297.2023.2197779.
2. Zhang R., Li G., Wu Y., Wang X., Luan Q. Pathogenic mechanisms and potential applications of

- extracellular vesicles from periodontal pathogens in periodontitis. *Front Immunol.* 2024 Dec. 20. 15. 1513983. doi:10.3389/fimmu.2024.1513983.
3. Zou C., Zhang Y., Liu H., Wu Y., Zhou X. Extracellular vesicles: recent insights into the interaction between host and pathogenic bacteria. *Front Immunol.* 2022. May 25. 13. 840550. doi: 10.3389/fimmu.2022.840550.
 4. Сабирова А.И., Акрамов И.А., Рамазанова З.Д., Сергеева В.В., Ибишева Л.К. Современные аспекты эпидемиологических вопросов заболеваний тканей пародонта. *The Scientific Heritage.* 2021. 73 (2). 31–38. doi:10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38.
 5. Jakubovics N.S., Goodman S.D., Mashburn-warren L., et al. The dental plaque biofilm matrix. *Periodontol 2000.* 2021 Jun. 86 (1). 32–56. doi: 10.1111/prd.12361.
 6. Nie X., Li Q., Chen X., Onyango S., Xie J., et al. Bacterial extracellular vesicles: Vital contributors to physiology from bacteria to host. *Microbiol Res.* 2024. Jul. 284. 127733. doi: 10.1016/j.micres.2024.127733.
 7. Zhao X., Wei Y., Bu Y., Ren X., Dong Z. Review on bacterial outer membrane vesicles: structure, vesicle formation, separation and biotechnological applications. *Microb Cell Fact.* 2025 Jan. 21. 24 (1). 27. doi: 10.1186/s12934-025-02653-9.
 8. Bittel M., Reichert P., Sarfati I., Dressel A., Leikam S., et al. Visualizing transfer of microbial biomolecules by outer membrane vesicles in microbe-host-communication in vivo. / *J Extracell Vesicles.* 2021 Oct. 10 (12). e12159. doi: 10.1002/jev2.12159.
 9. Avila-Calderón E.D., Ruiz-Palma M.D.S., Aguilera-Arreola M.G., Velázquez-Guadarrama N., Ruiz E.A., Gomez-Lunar Z., et al. Outer membrane vesicles of gram-negative bacteria: an outlook on biogenesis. *Front Microbiol.* 2021 Mar. 4 (12). 557902. doi: 10.3389/fmicb.2021.557902.
 10. Xie J., Haesebrouck F., Van Hoecke L., Vandenbroucke R. Bacterial extracellular vesicles: an emerging avenue to tackle diseases. *Trends Microbiol.* 2023. 31. 1206–24. doi:10.1016/j.tim.2023.05.010).
 11. Gan Y., Zhao G., Wang Z., Zhang X., Wu M., et al. Bacterial membrane vesicles: physiological roles, infection immunology, and applications. *Advanced Sci (Weinheim Baden-Wurttemberg Germany).* 2023 Sep. 10 (25). e2301357. doi: 10.1002/advs.202301357.
 12. Xie J., Li Q., Haesebrouck F., Van Hoecke L., Vandenbroucke R.E. The tremendous biomedical potential of bacterial extracellular vesicles. *Trends Biotechnol.* 2022. 40. 1173–94. doi:10.1016/j.tibtech.2022.03.005
 13. Toyofuku M., Schild S., Kaparakis-Liaskos M., Eberl L.. Composition and functions of bacterial membrane vesicles. *Nat Rev Microbiol.* 2023. 21. 415–30. doi:10.1038/s41579-023-00875-5
 14. Jennings M.P., Day C.J., Atack J.M. How bacteria utilize sialic acid during interactions with the host: snip, snatch, dispatch, match and attach. *Microbiology (Reading).* 2022 Mar. 168 (3). 001157. doi:10.1099/mic.0.001157.
 15. Jiang M., Wang Z., Xia F., Wen Z., Chen R., et al. Reductions in bacterial viability stimulate the production of extra-intestinal pathogenic escherichia coli (Expec) cytoplasm-carrying extracellular vesicles (Evs). *PloS Pathog.* 2022 Oct. 19. 18 (10). e1010908. doi: 10.1371/journal.ppat.1010908.
 16. Zhang Z., Liu S., Zhang S., Li Y., Shi X., et al. Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles inhibit the invasion of Fusobacterium nucleatum into oral epithelial cells by downregulating fada and foma. *J Periodontol.* 2022. 93. 515–25. doi:10.1002/jper.21-0144).
 17. Chen G., Sun Q., Cai Q., Zhou H. Outer Membrane Vesicles From Fusobacterium nucleatum Switch M0-Like Macrophages Toward the M1 Phenotype to Destroy Periodontal Tissues in Mice. *Front Microbiol.* 2022 Mar. 21 (13). 815638. doi:10.3389/fmicb.2022.815638.
 18. Settem R.P., Ruscitto A., Chinthamani S., Honma K., Sharma A. Tannerella forsythia scavenges Fusobacterium nucleatum secreted NOD2 stimulatory molecules to dampen oral epithelial cell inflammatory response. *Mol Oral Microbiol.* 2024. 39 (2). 40–46. doi:10.1111/omi.12429.
 19. Sumaya A.S.M. Al-Hamdoni., Amera Al-Rawi Effect of Lubanum and Potash Alum on Co-aggregation and Biofilm Formation of Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola and Tannerella forsythia. *Rafidain Journal of Science.* March 2023. 17. 32 (1). 45–52. doi: 10.33899/rjs.2023.177287.

20. Faddetta T., Vassallo A., Del Duca S., Gallo G., Fani R., et al. Unravelling the DNA sequences carried by streptomyces coelicolor membrane vesicles. *Sci Rep.* 2022. Oct 5. 12 (1). 16651. doi: 10.1038/s41598-022-21002-z.
21. Schäffer C., Andrukhov O. The intriguing strategies of *Tannerella forsythia*'s host interaction. *Front Oral Health.* 2024 May 30. 5. 1434217. doi:10.3389/froh.2024.1434217.
22. Xu W., Zhou W., Wang H., et al. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020. 120. 45–84. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
23. Frey A.M., Satur M.J., Phansopa C., Honma K., Urbanowicz P.A., et al. Characterization of *Porphyromonas gingivalis* sialidase and disruption of its role in host-pathogen interactions. *Microbiology.* (2019) 165 (11): 1181–97. 10.1099/mic.0.000851.
24. Kendlbacher F.L., Bloch S., Hager-Mair F.F., Bacher J., Janesch B., Multispecies biofilm behavior and host interaction support the association of *Tannerella serpentina* with periodontal health. *Mol Oral Microbiol.* 2023 Apr. 38 (2). 115-133. doi: 10.1111/omi.12385.
25. Grenier D. *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles mediate coaggregation and piggybacking of *Treponema denticola* and *Lachnospira* *saburreum*. *Int J Dent.* 2013 Jan. 13. 2013. 305476. doi: 10.1155/2013/305476.
26. Kim H.Y., Song M.K., Gho Y.S., Kim H.H., Choi B.K. Extracellular vesicles derived from the periodontal pathogen *Filifactor alocis* induce systemic bone loss through Toll-like receptor 2. *J Extracell Vesicles.* 2021 Oct. 10 (12). e12157. doi:10.1002/jev2.12157.
27. Song M.K., Kim H.Y., Choi B.K., Kim H.H. *Filifactor alocis*-derived extracellular vesicles inhibit osteogenesis through tlr2 signaling. *Mol Oral Microbiol.* 2020. 35. 202–10. doi:10.1111/omi.12307.
28. Kim H.Y., Lim Y., An S.J., Choi B.K. Characterization and immunostimulatory activity of extracellular vesicles from *Filifactor alocis*. *Mol Oral Microbiol.* 2020 Jan. 35 (1). 1–9. doi: 10.1111/omi.12272.
29. Wang J., Liu C., Cutler J., Ivanovski S., Lee R.S., et al. Microbial- and host immune cell-derived extracellular vesicles in the pathogenesis and therapy of periodontitis: A narrative review. *J Periodontal Res.* 2024. 59 (6). 1115–29. doi:10.1111/jre.13283.
30. Fan R., Zhou Y., Chen X., Zhong X., He F., et al. *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles promote apoptosis via mrsna-regulated DNA methylation in periodontitis. *Microbiol Spectr.* 2023 Feb. 14. 11 (1). e0328822. doi: 10.1128/spectrum.03288-22.
31. Cai R., Wang L., Zhang W., Liu B., Wu Y., et al. The role of extracellular vesicles in periodontitis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Front Immunol.* 2023 Apr. 11 (14). 1151322. doi: 10.3389/fimmu.2023.11513.
32. Doré E., Boilard E. Bacterial extracellular vesicles and their interplay with the immune system. *Pharmacol Ther.* 2023 Jul. 247. 108443. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108443.
33. Buonavoglia A. et al. Antibiotics or no antibiotics, that is the question: An update on efficient and effective use of antibiotics in dental practice. *Antibiotics (Basel).* 2021 May 9. 10 (5). 550. doi: 10.3390/antibiotics10050550.
34. Abdulkareem A.A., Abdulbaqi H.R., Gul S., Milward M., Chasib N., et al. Classic vs. novel antibacterial approaches for eradicating dental biofilm as adjunct to periodontal debridement: an evidence-based overview. *Antibiotics.* 2021. 11 (1). 9. doi:10.3390/antibiotics11010009.
35. Ho M.Y., Liu S., Xing B. Bacteria extracellular vesicle as nanopharmaceuticals for versatile biomedical potential. / *Nano Converg.* 2024 Jul. 11. 11 (1). 28. doi: 10.1186/s40580-024-00434-5.
36. Radu C.M., Radu C.C., Arbănași E.M., Hogeia T., Murvai V.R., et al. Exploring the Efficacy of Novel Therapeutic Strategies for Periodontitis: A Literature Review. *Life (Basel).* 2024 Apr. 3. 14 (4). 468. doi:10.3390/life14040468.

Reference:

1. Abdulkareem A.A., Al-Taweel F.B., Al-Sharqi A.J.B., Gul S.S., Sha A., et al. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol.* 2023 Apr. 2. 15 (1). 2197779. doi: 10.1080/20002297.2023.2197779.

2. Zhang R., Li G., Wu Y., Wang X., Luan Q. Pathogenic mechanisms and potential applications of extracellular vesicles from periodontal pathogens in periodontitis. *Front Immunol.* 2024 Dec. 20. 15. 1513983. doi:10.3389/fimmu.2024.1513983.
3. Zou C., Zhang Y., Liu H., Wu Y., Zhou X. Extracellular vesicles: recent insights into the interaction between host and pathogenic bacteria. *Front Immunol.* 2022 May 25. 13. 840550. doi: 10.3389/fimmu.2022.840550.
4. Sabirova A.I., Akramov I.A., Ramazanova Z.D., Sergeeva V.V., Ibisheva L.K. Modern aspects of epidemiological issues of periodontal tissue diseases. *Sovremennye aspekty epidemiologicheskikh voprosov zabolevanii tkanei parodonta.* The Scientific Heritage. 2021; 73 (2): 31–38. doi: 10.24412/9215-0365-2021-73-2-31-38.5.
5. Jakubovics N.S., Goodman S.D., Mashburn-warren L., et al. The dental plaque biofilm matrix. *Periodontol 2000.* 2021 Jun. 86 (1). 32–56. doi: 10.1111/prd.12361.
6. Nie X., Li Q., Chen X., Onyango S., Xie J., et al. Bacterial extracellular vesicles: Vital contributors to physiology from bacteria to host. *Microbiol Res.* 2024 Jul. 284. 127733. doi: 10.1016/j.micres.2024.127733.
7. Zhao X., Wei Y., Bu Y., Ren X., Dong Z. Review on bacterial outer membrane vesicles: structure, vesicle formation, separation and biotechnological applications. *Microb Cell Fact.* 2025 Jan. 21. 24 (1). 27. doi: 10.1186/s12934-025-02653-9.
8. Bittel M., Reichert P., Sarfati I., Dressel A., Leikam S., et al. Visualizing transfer of microbial biomolecules by outer membrane vesicles in microbe-host-communication in vivo . *J Extracell Vesicles.* 2021 Oct. 10 (12). e12159. doi: 10.1002/jev2.12159.
9. Avila-Calderón E.D., Ruiz-Palma M.D.S., Aguilera-Arreola M.G., Velázquez-Guadarrama N., Ruiz E.A., Gomez-Lunar Z., et al. Outer membrane vesicles of gram-negative bacteria: an outlook on biogenesis. *Front Microbiol.* 2021 Mar. 4 (12). 557902. doi: 10.3389/fmicb.2021.557902.
10. Xie J., Haesebrouck F., Van Hoecke L., Vandenbroucke R. Bacterial extracellular vesicles: an emerging avenue to tackle diseases. *Trends Microbiol.* 2023. 31. 1206–24. doi:10.1016/j.tim.2023.05.010).
11. Gan Y., Zhao G., Wang Z., Zhang X., Wu M., Lu M. Bacterial membrane vesicles: physiological roles, infection immunology, and applications. *Advanced Sci (Weinheim Baden-Wuerttemberg Germany).* 2023 Sep. 10 (25). e2301357. doi: 10.1002/advs.202301357.
12. Xie J., Li Q., Haesebrouck F., Van Hoecke L., Vandenbroucke R.E. The tremendous biomedical potential of bacterial extracellular vesicles. / *Trends Biotechnol.* 2022. 40. 1173–94. doi:10.1016/j.tibtech.2022.03.005
13. Toyofuku M., Schild S., Kaparakis-Liaskos M., Eberl L. Composition and functions of bacterial membrane vesicles. *Nat Rev Microbiol.* 2023. 21. 415–30. doi:10.1038/s41579-023-00875-5.
14. Jennings M.P., Day C.J., Atack J.M. How bacteria utilize sialic acid during interactions with the host: snip, snatch, dispatch, match and attach. *Microbiology (Reading).* 2022 Mar. 168 (3). 001157. doi:10.1099/mic.0.001157.
15. Jiang M., Wang Z., Xia F., Wen Z., Chen R., et al. Reductions in bacterial viability stimulate the production of extra-intestinal pathogenic escherichia coli (Expec) cytoplasm-carrying extracellular vesicles (Evs). *PloS Pathog.* 2022 Oct. 19. 18 (10). e1010908. doi: 10.1371/journal.ppat.1010908.
16. Zhang Z., Liu S., Zhang S., Li Y., Shi X., Liu D., et al. Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles inhibit the invasion of Fusobacterium nucleatum into oral epithelial cells by downregulating fada and foma. *J Periodontol.* 2022. 93. 515–25. doi:10.1002/jper.21-0144).
17. Chen G., Sun Q., Cai Q., Zhou H. Outer Membrane Vesicles From Fusobacterium nucleatum Switch M0-Like Macrophages Toward the M1 Phenotype to Destroy Periodontal Tissues in Mice. *Front Microbiol.* 2022 Mar. 21 (13). 815638. doi:10.3389/fmicb.2022.815638.
18. Settem R.P., Ruscitto A., Chinthamani S., Honma K., Sharma A. Tannerella forsythia scavenges Fusobacterium nucleatum secreted NOD2 stimulatory molecules to dampen oral epithelial cell inflammatory response. *Mol Oral Microbiol.* 2024. 39 (2). 40–46. doi:10.1111/omi.12429.
19. Sumaya A.S.M. Al-Hamdoni., Amera Al-Rawi Effect of Lubanum and Potash Alum on Co-aggregation

- and Biofilm Formation of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia*. *Rafidain Journal of Science*. March 2023 17. 32 (1). 45–52. doi: 10.33899/rjs.2023.177287.
20. Faddetta T., Vassallo A., Del Duca S., Gallo G., Fani R., et al. Unravelling the DNA sequences carried by streptomyces coelicolor membrane vesicles. *Sci Rep*. 2022 Oct 5. 12 (1). 16651. doi: 10.1038/s41598-022-21002-z.
 21. Schäffer C., Andrukhov O. The intriguing strategies of *Tannerella forsythia*'s host interaction. *Front Oral Health*. 2024 May 30. 5. 1434217. doi:10.3389/froh.2024.1434217.
 22. Xu W., Zhou W., Wang H., et al. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020. 120. 45–84. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
 23. Frey A.M., Satur M.J., Phansopa C., Honma K., Urbanowicz P.A., et al. Characterization of *Porphyromonas gingivalis* sialidase and disruption of its role in host-pathogen interactions. *Microbiology*. (2019) 165 (11): 1181–97. 10.1099/mic.0.000851.
 24. Kendlbacher F.L., Bloch S., Hager-Mair F.F., Bacher J., Janesch B., et al. Multispecies biofilm behavior and host interaction support the association of *Tannerella serpentina* with periodontal health. *Mol Oral Microbiol*. 2023 Apr. 38 (2). 115–133. doi: 10.1111/omi.12385.
 25. Grenier D. *Porphyromonas* *gingivalis* outer membrane vesicles mediate coaggregation and piggybacking of *Treponema denticola* and *Lachnospira* *saburreum*. *Int J Dent*. 2013 Jan. 13. 2013. 305476. doi: 10.1155/2013/305476.
 26. Kim H.Y., Song M.K., Ghoo Y.S., Kim H.H., Choi B.K. Extracellular vesicles derived from the periodontal pathogen *Filifactor alocis* induce systemic bone loss through Toll-like receptor 2. *J Extracell Vesicles*. 2021 Oct. 10 (12). e12157. doi:10.1002/jev2.12157.
 27. Song M.K., Kim H.Y., Choi B.K., Kim H.H. *Filifactor alocis*-derived extracellular vesicles inhibit osteogenesis through tlr2 signaling. *Mol Oral Microbiol*. 2020. 35. 202–10. doi:10.1111/omi.12307.
 28. Kim H.Y., Lim Y., An S.J., Choi B.K. Characterization and immunostimulatory activity of extracellular vesicles from *Filifactor alocis*. *Mol Oral Microbiol*. 2020 Jan. 35 (1). 1–9. doi: 10.1111/omi.12272.
 29. Wang J., Liu C., Cutler J., Ivanovski S., Lee R.S., et al. Microbial- and host immune cell-derived extracellular vesicles in the pathogenesis and therapy of periodontitis: A narrative review. *J Periodontal Res*. 2024. 59 (6). 1115–29. doi:10.1111/jre.13283.
 30. Fan R., Zhou Y., Chen X., Zhong X., He F., et al. *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles promote apoptosis via msrna-regulated DNA methylation in periodontitis. *Microbiol Spectr*. 2023 Feb 14. 11 (1). e0328822. doi: 10.1128/spectrum.03288-22.
 31. Cai R., Wang L., Zhang W., Liu B., Wu Y., et al. The role of extracellular vesicles in periodontitis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Front Immunol*. 2023 Apr. 11 (14). 1151322. doi: 10.3389/fimmu.2023.11513.
 32. Doré E., Boilard E. Bacterial extracellular vesicles and their interplay with the immune system. *Pharmacol Ther*. 2023 Jul. 247. 108443. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108443.
 33. Buonavoglia A. et al. Antibiotics or no antibiotics, that is the question: An update on efficient and effective use of antibiotics in dental practice. *Antibiotics (Basel)*. 2021 May. 9. 10 (5). 550. doi: 10.3390/antibiotics10050550.
 34. Abdulkareem A.A., Abdulbaqi H.R., Gul S., Milward M., Chasib N., et al. Classic vs. novel antibacterial approaches for eradicating dental biofilm as adjunct to periodontal debridement: an evidence-based overview. *Antibiotics*. 2021. 11 (1). 9. doi:10.3390/antibiotics11010009.
 35. Ho M.Y., Liu S., Xing B. Bacteria extracellular vesicle as nanopharmaceuticals for versatile biomedical potential. *Nano Converg*. 2024 Jul 11. 11 (1). 28. doi: 10.1186/s40580-024-00434-5.
 36. Radu C.M., Radu C.C., Arbănași E.M., Hogeia T., Murvai V.R., et al. Exploring the Efficacy of Novel Therapeutic Strategies for Periodontitis: A Literature Review. *Life (Basel)*. 2024 Apr. 3. 14 (4). 468. doi:10.3390/life14040468.

Сведения об авторах:

1. **Доманова Елена Товьевна**, к.м.н., ассистент кафедры стоматологии ФДПО, e-mail: l.domanova@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-3156-4840, AuthorID 670785.
2. **Цыбиков Намжил Нанзатович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, e-mail: thybikov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0975-2351, Researcher IDAAA-8365-2020, AuthorID РИНЦ 520407, AuthorID Scopus 57202693187.
3. **Зобнин Валерий Валерьевич**, к.м.н., заведующий кафедрой стоматологии ФДПО, e-mail: v.zobninstom@yandex, ORCID ID: 0009-0003-4116-1951, SPIN-код6764-3579, Author ID РИНЦ 692134.
4. **Смирницкая Марина Валентиновна**, к.м.н., доцент кафедры стоматологии ФДПО, e-mail: mary-sm@list.ru, ORCIDID: 0009-0002-7737-2040, AuthorID РИНЦ 580392.
5. **Дедюхин Илья Игоревич**, врач-стоматолог, ординатор кафедры стоматологии ФДПО, e-mail: ii.dedyukhin@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-2714-874X.

Author Information:

1. **Domanova E.T.**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Dentistry, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, e-mail: l.domanova@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-3156-4840; AuthorID: 670785.
2. **Tsybikov N.N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathophysiology; e-mail: thybikov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-0975-2351; Researcher ID: AAA-8365-2020; SPIN code: 6764-3579; AuthorID Scopus: 57202693187.
3. **Zobnin V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Dentistry, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining; e-mail: v.zobninstom@yandex; ORCID ID: 0009-0003-4116-1951; SPIN code: 6764-3579; AuthorID: 692134.
4. **Smirnitskaya M.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dentistry, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining; e-mail: mary-sm@list.ru; ORCID ID: 0009-0002-7737-2040; AuthorID: 580392.
5. **Dedyukhin I.I.**, Dentist, Resident of the Department of Dentistry, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining; e-mail: ii.dedyukhin@mail.ru; ORCID ID: 0009-0004-2714-874X.

Информация

Дата опубликования – 27.04.26