

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»

На правах рукописи

ЯГОДИНА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ВЗАИМОСВЯЗИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ
ИНФЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

03.02.03 – микробиология

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Заслуженный работник высшей школы РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Виктор Николаевич Царев

доктор медицинских наук, профессор
Елена Николаевна Николаева

МОСКВА – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы исследования	4
Степень разработанности темы исследования	5
Цель исследования	7
Задачи исследования	7
Научная новизна исследования.....	8
Теоретическая и практическая значимость исследования	10
Методология и методы исследования	11
Предмет изучения.....	12
Материал исследования	12
Методы лабораторных микробиологических исследований	14
Определение ДНК пародонтопатогенных бактерий молекулярно-биологическими методами.....	14
Определение маркерной ДНК вирусов семейства <i>Herpesviridae</i>	14
Методы лабораторных иммунологических исследований.....	15
Определение специфических антител к представителям семейства <i>Herpesviridae</i> с помощью иммуноферментного анализа (ИФА)	15
Методы клинических исследований.....	16
Статистические методы исследования.....	17
Личное участие автора в получении результатов	18
Положения, выносимые на защиту.....	18
Степень достоверности и апробация результатов	19
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПАТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕРПЕСВИРУСОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА И ПАРОДОНТА	22
1.1. Краткая характеристика герпесвирусов, вызывающих заболевания человека	22
1.2. Иммунологические особенности патогенеза герпетических инфекций	25
1.3. Доказательства роли вирусов семейства <i>Herpesviridae</i> в возникновении и развитии пародонтита	32
1.4. Особенности лабораторной диагностика герпесвирусной инфекции	39
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
ГЛАВА 2. РАНДОМИЗАЦИЯ ГРУПП СРАВНЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	49
ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ГЕРПЕСВИРУСОВ И ПАРОДОНТОПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ В ОБЛАСТИ ЗУБОДЕСНЕВОЙ БОРОЗДЫ.....	56

3.1. Выявление ДНК герпесвирусов как лабораторно-диагностического маркера активной герпесвирусной инфекции	56
3.2. Оценка ассоциативных связей герпесвирусов и пародонтопатогенных бактерий в области зубодесневой борозды.....	60
ГЛАВА 4. ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	87
4.1. Общая инфицированность и спектр специфических антител к вирусам семейства <i>Herpesviridae</i>	87
4.2. Анализ интенсивности антителообразования против герпесвирусов.....	102
4.3. Исследование влияния продуктивной формы герпесвирусной инфекции на клинико-стоматологические показатели.....	108
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ВЫВОДЫ	137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	139
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Более 90% населения России старше 40 лет подвержено заболеваниям пародонта, которые являются одной из ведущих проблем в современной стоматологии [34, 53, 59, 60, 61, 106, 163]. Изучение причин возникновения и развития болезней пародонта, исследование их взаимосвязи с соматической патологией, определение роли факторов пародонтального риска – актуальная задача стоматологии и медицины в целом [44, 195, 196].

Следует отметить, что в полости рта человека имеется большое разнообразие микробов – по последним данным свыше 900 видов. В связи с этим активно изучается состав микробиома полости рта как у здоровых людей, так и при заболеваниях [65, 139]. Различные стадии кариеса, гингивита и пародонтита, а также изучение роли бактерий при других заболеваниях и условиях, в том числе в канцерогенезе, показывают, что микробиом полости рта безусловно связан с общим состоянием здоровья человека и определяет качество жизни [44, 59].

В идеальном случае ответная реакция микробиоценоза полости рта на воздействие факторов окружающей среды должна способствовать прогнозированию малейших изменений состояния здоровья и потенциально служить биомаркером раннего выявления заболеваний. В сочетании с другими биомаркерами слюны хозяина микробиом полости рта, подобно микробиому кишечника, представляет важную основу для мониторинга изменений в физиологии человека и потенциального сдвига в сторону болезни [45, 139].

В числе последних следует назвать микробный фактор, причем, если в отношении бактерий пародонтопатогенной группы в последнее десятилетие достигнут значительный прогресс [16, 19, 23, 123, 144, 204], то в отношении роли вирусов как фактора пародонтального риска остается множество неясных вопросов [47, 50, 63, 65, 70, 93, 135, 194, 219].

Вirusы семейства *Herpesviridae* (*Herpesviridae* – с греч. «herpes» – «ползучая»), зачастую встречающиеся в практике многих врачебных специальностей, приводят к разнообразным поражениям тканей и органов у больных: страдают слизистые оболочки, мочевой тракт, нервная система, кожные покровы. После попадания вирусных частиц в организм человека они сохраняются длительное время в латентной фазе (персистенция) и активизируются при снижении иммунной реактивности организма под влиянием таких факторов, как инфицирование вирусами гриппа, иммунодефицита человека и других, с клинически выраженными проявлениями, приводя уже к вторичной иммунной недостаточности [11, 13, 14, 15, 30, 31, 47, 73, 105, 114].

Проявления герпесвирусной инфекции (ГВИ) зависят от распространенности, места проявления патологического процесса, общего иммунитета пациента, антигенной принадлежности вируса к определенному типу [5, 10, 21]. По данным многих мировых исследований, инфицирование населения как взрослого, так и детского, вирусом простого герпеса HSV1 составляет от 65% до 90%. Так ВОЗ приводит результаты эпидемиологического исследования смертности, в котором герпесвирусные инфекции уступают только вирусам гриппа [155].

Учитывая, что в России отсутствует обязательная медицинская регистрация случаев заболеваемости герпесвирусными инфекциями, то истинные цифры заболеваемости остаются не известными: предположительно в России и странах СНГ около 20 миллионов людей поражены различными формами этой инфекции. В связи с высокой распространённостью герпесвирусные инфекции становятся важной проблемой для современной системы здравоохранения [14, 15, 60, 21].

Степень разработанности темы исследования

Согласно принятой в настоящее время гипотезе об этиопатогенезе пародонтита, для развития пародонтита необходимы бактерии. Однако

взаимодействия бактерии – хозяин недостаточно для объяснения их локального распределения и периодов обострений и покоя при повреждении тканей пародонта. Предполагается, что активная герпетическая инфекция может инициировать повреждение тканей пародонта. Это вызывает выделение провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 4, 6; интерферона гамма) в тканях пародонта, которые могут активировать остеокласты и матричные металлопротеиназы и нарушать антибактериальные иммунные механизмы, вызывая рост пародонтопатогенных бактерий. Герпесвирусы могут оказывать прямое цитопатическое воздействие на фибробласты, кератиноциты и эндотелиальные клетки.

Нарушения баланса механизмов местного иммунитета в полости рта напрямую влияют на звенья патогенеза хронического генерализованного пародонтита с одной стороны и на активность герпесвирусной инфекции при её персистенции в организме, с другой [32, 178, 208]. Существуют доказательства влияния герпесвирусов на формирование вторичной иммуносупрессии в полости рта [13, 18, 29, 33, 93, 170, 182].

Вирусы герпеса приводят к вторичному иммунодефициту и в латентной фазе, не сопровождающейся клиническими проявлениями. Тем не менее предполагается, что согласно теории полимикробного симбиоза и дисбиоза вторичный иммунодефицит может проявляться в увеличении частоты выявления в полости рта грибов рода *Candida*, вплоть до развития кандидо-ассоциированного пародонтита [22, 24, 27, 28, 56, 65, 66, 80, 160].

По этой причине и с учетом высокого уровня инфицированности вирусами герпеса населения во всем мире, необходимо проведение достоверной диагностики герпесвирусной инфекции и её активности с целью назначения оптимального своевременного лечения с включением в схему противовирусных и противогрибковых препаратов, что позволит ограничить распространение инфекции по организму пациента в целом [4, 8, 9, 43, 62, 63].

В работе Новиковой А.С. (2006) [52] впервые проведено исследование параметров антителообразования к герпесвирусам при хроническом

генерализованном пародонтите, характеризующих общую инфицированность организма человека и выявлены маркеры ДНК вирусов герпеса 1 и 2 типов и цитомегаловирусов в содержимом пародонтальных карманов у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени и в зубодесневой борозде людей со здоровым пародонтом с помощью ПЦР. Аналогичные исследования проведены Царевой Т.В. (2012) [69] при периимплантитах, развившихся после внутрикостной дентальной имплантации, которые нередко ассоциированы не только с пародонтопатогенной бактериальной флорой, но и коинфицирующими вирусами группы герпеса.

Однако достоверной взаимосвязи (ассоциации) между анаэробными бактериями – возбудителями пародонтита и разными видами вирусов семейства *Herpesviridae* остаются практически не изученными.

Поэтому, в условиях высокой распространенности инфицирования населения герпесвирусами, разработка эффективного, доступного и научно обоснованного подхода к данной проблеме в клинической практике и в каждом конкретном случае, является актуальной задачей практической медицины.

Цель исследования:

Выявление взаимосвязей между представителями пародонтопатогенной микробиоты и коинфицирующими вирусными агентами семейства *Herpesviridae* для повышения эффективности клинической лабораторной диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

Задачи исследования:

1. Определить вирусную нагрузку по наличию ДНК HSV1, HSV2, CMV и EBV в биопленках слизистых зубодесневой борозды людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний полости рта.

2. Провести сравнительный анализ качественного состава наиболее вирулентных видов пародонтопатогенов I и II порядков - *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* и *P. intermedia* в биопленках области зубодесневой борозды здоровых людей, больных гингивитом и хроническим пародонтитом разных степеней тяжести заболевания.
3. Провести анализ возможных ассоциаций пародонтопатогенов и герпесвирусов в исследуемых участках пародонта.
4. Оценить общую инфицированность герпесвирусами и уровни специфических противовирусных антител в сыворотках периферической крови больных гингивитом, хроническим пародонтитом легкой, средней и тяжелой степенями тяжести заболевания и людей со здоровым пародонтом.
5. Оценить клинико-стоматологические показатели состояния тканей у обследованных субъектов с учетом формы герпесвирусной инфекции и проанализировать взаимосвязи клинических и лабораторных показателей.

Научная новизна исследования

Получены новые данные о молекулярных лабораторных маркерах, свидетельствующих об участии герпесвирусов в этиопатогенезе воспалительных заболеваний тканей пародонта (гингивита и хронического пародонтита). Подтверждено наличие герпетической инфекции у пациентов, причём дифференцированы литическая и латентная формы герпесвирусной инфекции у больных гингивитом, хроническим пародонтитом и людей со здоровым пародонтом на основе лабораторных серологических маркеров острой фазы HSV1,2, CMV и EBV.

Выявлены ассоциации пародонтопатогенных бактерий *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia* и вирусов семейства *Herpesviridae* в биопленках в области зубодесневой борозды

(пародонтальном кармане) больных гингивитом и хроническим пародонтитом разных степеней тяжести заболевания и уточнена их роль в развитии деструктивных процессов в тканях пародонта.

Наибольшее количество ассоциаций с вирусами семейства *Herpesviridae* формирует ключевой пародонтопатогенный вид *P. gingivalis*, а также *A. actinomycetemcomitans* как у больных гингивитом, так и хроническим пародонтитом различных степеней тяжести. Не выявлено достоверной корреляции с пародонтопатогенным видом *T. forsythia*. Маркеры EBV чаще выявляли одновременно с *A. actinomycetemcomitans* и *P. intermedia*.

Изучение и оценка показателей гуморального звена адаптивного иммунитета выявили высокие уровни концентраций противовирусных антител в сыворотке крови больных гингивитом и хроническим пародонтитом различных степеней тяжести как с литическим, так и с латентным течением герпесвирусной инфекции. Установлены маркеры литической герпесвирусной инфекции и показано, что для острой литической инфекции характерны антитела IgM и IgG низкой авидности, в то время как для хронической и латентной IgG – высокой авидности.

Показано, что активная форма литической инфекции оказывает существенное влияние на развитие деструктивных процессов в пародонте, сопровождающиеся увеличением глубины пародонтальных карманов на 0,22 – 0,43 мм у больных хроническим пародонтитом лёгкой степени, 0,42 – 0,84 мм у больных средней степени тяжести и 0,98 – 1,23 мм – у больных тяжёлой степени заболевания.

При сочетанном определении диагностических серологических и молекулярно-биологических показателей, относительная частота выявления активной репликации моно- и микстинфекции, вызванной герпесвирусами, значительно выше, чем при использовании только молекулярно-биологических методов исследований, что, вероятно, позволит более корректно выбирать способ лечения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате комплексного клинико-лабораторного обследования больных определена диагностическая ценность серологических лабораторных маркеров для оптимизации диагностики и прогнозирования характера течения литической формы герпесвирусной инфекции у больных гингивитом и хроническим пародонтитом.

Определены наиболее значимые диагностические критерии осложненного характера течения воспалительных процессов в области зубодесневой борозды на основании серологических и молекулярно-генетических маркеров литической формы герпесвирусной инфекции.

С применением современных методов лабораторной диагностики был установлен состав специфической микробиоты в биопленке зубодесневой борозды, включающей пародонтопатогенные виды бактерий и представителей семейства *Herpesviridae*, выявлены типы инфицирующих вирусов и формы герпесвирусной инфекции, что, по-видимому, позволит в дальнейшем скорректировать лечебные мероприятия, направленные на снижение нагрузки герпесвирусов в тканях пародонта при рассматриваемой патологии.

Для обследованной выборки (контингента) определена общая инфицированность и спектр специфических антител к вирусам семейства *Herpesviridae* (HSV1,2, CMV и EBV), характеризующих литические и латентные формы герпесвирусной инфекции.

На основании результатов молекулярно-биологических (ПЦР) и серологических исследований (ИФА) предложен новый способ диагностики воспалительных заболеваний тканей пародонта на основе определения молекулярных маркеров пародонтопатогенных бактерий, герпес-вирусов и формы сопутствующей герпесвирусной инфекции по содержанию и авидности IgG и IgM-антител.

Проведённая работа позволяет повысить эффективность лабораторной диагностики и улучшить качество стоматологической помощи пациентам с

воспалительными заболеваниями тканей пародонта на основе использования современных диагностических, прогностических и интерпретационных подходов с помощью современных методов статистической обработки результатов микробиологической, молекулярно-генетической и иммунологической диагностики. Полученные данные могут быть использованы в качестве контроля для дальнейших исследований.

Результаты исследования внедрены в клиничко-лабораторную практику работы лаборатории молекулярно-биологических исследований Научно-исследовательского медико-стоматологического института МГМСУ им. А.И. Евдокимова и Центра клинической стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (акт внедрения № 8 от 15.12.2020 г.).

Результаты исследования также внедрены в учебно-образовательный процесс кафедр: микробиологии, вирусологии, иммунологии; пропедевтики стоматологических заболеваний; хирургической стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в виде лекций и оснащения учебного процесса на занятиях по теме «Вирусология» и «Микробиология полости рта», учебных пособий, тетрадей-практикумов для студентов и разделов учебника «Микробиология, вирусология, иммунология» / под ред. проф. В.Н. Царёва, М.: ГЭОТАР-Медиа, (глава 15. Возбудители вирусных заболеваний. - С. 394-427) (акт внедрения № 3 от 28.01.2021 г.).

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы заключалась в комплексном подходе к изучению распространенности пародонтопатогенных видов бактерий *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia*, вирусов семейства *Herpesviridae* (HSV1,2, CMV и EBV) в биопленках зубодесневой борозды с помощью ПЦР и серологических маркеров литических и латентных форм герпесвирусной инфекции у субъектов московского региона со здоровым пародонтом, больных гингивитом и хроническим пародонтитом на протяжении 2007 – 2019 гг. и

выявлении их ассоциаций с клиническими признаками заболевания. Анализ научной литературы, посвященной тематике исследования, проведен формально-логическими методами.

Исследования, направленные на решение поставленных задач, осуществляли общенаучными и специфическими методами в соответствии с правилами проведения научных клинических исследований согласно ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», которые были одобрены Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол № 2 от 7 ноября 2007 г. и № 05-17 от 25 мая 2017 г.).

Предмет изучения

Основное содержание работы заключалось в определении общей инфицированности герпесвирусами в обследованной когорте людей московского региона, определении формы герпесвирусной инфекции с помощью выявления в исследуемом материале от пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта и людей с интактным пародонтом диагностических лабораторных серологических маркеров острой и латентной фазы герпесвирусной инфекции; молекулярных маркеров вирусов семейства *Herpesviridae* (HSV1, HSV2, CMV и EBV), а также приоритетных патогенов - представителей бактерий, так называемых, пародонтопатогенных видов, с помощью молекулярно-биологических методов, а также в выявлении взаимосвязи компонентов формируемых микробных ассоциаций.

Материал исследования

Материалом для исследования служили: образцы из биопленок в области зубодесневой борозды и пародонтальных карманов и сыворотки периферической крови.

Обследованы 927 человек – пациентов стоматологических клиник в возрасте от 18 до 75 лет – 493 (53%) женщины и 434 (46%) мужчины. Набор и формирование групп пациентов проводили с участием лечащих врачей

стоматологических поликлиник г. Москвы и Центра клинической стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

В соответствии с критериями включения, исключения и невключения (см. гл. 3) в исследовании (в группах сравнения) участвовали 654 человека с хроническим пародонтитом (класс по МКБ 10: K.05.3), в том числе, 332 (51%) женщины и 322 (49%) мужчины.

Соответственно в работе проведено исследование 927 образцов материала для выявления ДНК и последующей мультипраймерной ПЦР с диагностическими наборами пародонтопатогенных бактерий и герпесвирусов, 927 проб венозной крови пациентов для определения иммуноглобулинов (антител к вирусам семейства *Herpesviridae*).

Дизайн клинико-лабораторного исследования включал:

- I. Изучение заключения лечащего врача стоматолога по истории болезни:
 1. Данные внешнего осмотра челюстно-лицевой области.
 2. Результаты осмотра слизистой оболочки полости рта.
 3. Результаты определения прикуса (окклюзии).
 4. Результаты осмотра зубных рядов и альвеолярного отростка, выявление возможных причин развития заболеваний пародонта.
 5. Результаты определения гигиенических и пародонтальных индексов.
- II. Получение добровольного информированного согласия пациента.
- III. Сбор анамнеза, включая аллергоанамнез.
- IV. Выявление молекулярных маркеров вирусов семейства *Herpesviridae* (HSV1, HSV2, CMV, EBV) и пародонтопатогенных видов бактерий с помощью молекулярно-биологических методов.
- V. Определение общей инфицированности герпесвирусами, диагностических лабораторных серологических маркеров острой и латентной фаз герпесвирусной инфекции (формы герпесвирусной инфекции) с помощью иммунологических методов.
- VI. Статистическая обработка результатов исследования.

VII. Анализ взаимосвязи компонентов формируемых микробных ассоциаций.

Методы лабораторных микробиологических исследований

Определение ДНК пародонтопатогенных бактерий молекулярно-биологическими методами

В области зубодесневой борозды стоматологическими аппликаторами №1 (“микробрашами”) отбирали образцы биопленок. В лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ МГМСУ выделяли ДНК с помощью набора реагентов “Пробоподготовка Универсальная” (ООО НПФ “Генлаб”). Амплификацию маркеров пародонтопатогенных бактерий I порядка *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia (Bacteroides forsythus)*, *Porphyromonas gingivalis* и II порядка *Treponema denticola* и *Prevotella intermedia* проводили в термоциклере “Терцик МС-2” (“ДНК-технология”, Москва) с помощью мультипраймерного ПЦР набора “Мультидент-5” (ООО НПФ “Генлаб”). Амплифицированные образцы ДНК анализировали гель-электрофорезом в 1,6% агарозе после окрашивания бромистым этидием [23, 66, 67].

Определение маркерной ДНК вирусов семейства Herpesviridae

В образцах из биопленок в области зубодесневой борозды и пародонтальных карманов проводили идентификацию ДНК вирусов простого герпеса 1 и 2 типов (HSV 1, 2), цитомегаловируса (CMV) и вируса Эпштейн - Барра (EBV) с помощью полимеразной цепной реакции [127], с последующим электрофорезом в 1,6% агарозном геле, используя мультиплексный набор реагентов “Мультигер-3” для идентификации CMV, HSV 1, 2 и EBV, а также “Герп- 2” для идентификации HSV 2 типа (ООО НПФ “Генлаб”, Москва) согласно инструкции.

Методы лабораторных иммунологических исследований

Определение специфических антител к представителям семейства

Herpesviridae с помощью иммуноферментного анализа (ИФА)

Активность герпесвирусной инфекции определяли по наличию в сыворотке крови обследованных людей специфических антител IgM и IgG, а также авидности IgG для HSV1 и HSV2, предранних IgG-CMV-IEA, поздних IgG-CMV, IgG к ранним антигенам EA-EBV, IgM и IgG-антител к капсидному антигену (VCA-EBV), а также антител IgG к ядерному антигену EBNA методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов для ИФА («Вектор-Бест», Россия). ИФА выполняли в соответствии с прилагаемыми инструкциями и существующими рекомендациями [11, 15, 43]. Результаты регистрировали с помощью спектрофотометра «Stat Fax 3200» (Awareness Technology, Inc, USA) при $\lambda 450$ нм.

Об активности инфекционного процесса судили по выявлению вирусов герпеса в биологических материалах; по позитивным результатам выявления специфических серологических и молекулярно-биологических маркеров герпесвирусной инфекции, авидности антител. Диагностические критерии активности герпесвирусной инфекции представлены в таблице 1 [15, 21, 43].

Таблица 1 – Диагностические критерии активности герпесвирусной инфекции [15, 21, 43]

Форма герпесвирусной инфекции	Маркеры инфекции			
	ДНК (ПЦР)	Ig M (ИФА)	Ig G (ИФА)	Авидность антител
Острая инфекция	+	+	+	низкая
Рецидивирующая хроническая инфекция	+	-/+	+	высокая
Латентная инфекция	-/+	-	+	высокая

Методы клинических исследований

Клиническое обследование пациентов включало выявление жалоб на болезненность и отёчность дёсен, неприятный запах изо рта, кровоточивость дёсен, оголение шейки зуба, расшатывание и выпадение зубов. Учитывали также другие анамнестические параметры и объективные клинические критерии (индекс гигиены, пародонтально – маргинально - альвеолярный индекс, глубину пародонтального кармана, индекс кровоточивости и т.п.), которые рекомендованы стандартным протоколом обследования пациентов с заболеваниями пародонта для оценки состояния больного, определения фазы (обострение, ремиссия) и степени тяжести заболевания.

При обследовании пациентов с заболеваниями пародонта проводили: определение вида, формы, тяжести, характера течения заболевания; выявление общих и местных этиологических и патогенетических факторов, вызвавших пародонтит. Перед приемом пациенты заполняли анкеты - опросники для выявления соматических заболеваний и оценки функционального состояния организма.

Особое внимание обращали на перенесенные и сопутствующие заболевания, профессиональные вредности, наследственность, вредные привычки и гигиенические навыки пациента. Отмечали наличие и характер профессиональных вредностей (интоксикация, хроническое психоэмоциональное напряжение), так как они предрасполагают к развитию патологического процесса в пародонте. В процессе анкетирования пациентов выясняли анамнез, жалобы на наличие кровоточивости десен, боли или какие-либо неприятные ощущения. Обязательным являлось выяснение длительности заболевания, характер проводимого лечения и его эффективность.

Учитывали состояние слизистой оболочки полости рта, десны, зубных рядов, характер зубного прикуса, наличие зубных отложений, наличие и глубину пародонтального кармана, обнажение корней зубов, их чувствительность и подвижность, а также данные объективного клинического

обследования пациента врачом-стоматологом, которые включали индексную оценку состояния тканей пародонта (пародонтальные индексы).

Использовали следующие объективные общепринятые клинические индексы [55, 61]:

1. Пародонтальный индекс гигиены полости рта OHIs Грина-Вермильона (Oral Hygiene Index-Simplified, Green-Vermillion, 1964).
2. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (PMA) (Parma C., 1960).
3. Индекс кровоточивости десневой борозды SBI (Mulleman).
4. Глубина пародонтальных карманов ПК (Лампусова А.И. 1980).
5. Пародонтальный индекс PI (Russel A., 1956).

Статистические методы исследования

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета прикладных программ Statistika 7.0 и BIOSTAT v.4.03. Достоверность различий между показателями определяли с использованием параметрических и непараметрических методов вариационной статистики с заданным уровнем значимости $\alpha=0,05$ и $p \leq 0,05$.

В таблицах и рисунках, представленных в работе, значениям N соответствует количество пациентов в исследуемых группах, n – частота, % – относительная частота (доля от общего количества выборки), η – число степеней свободы, p – вероятность справедливости нулевой гипотезы для критерия χ^2 , * – статистически достоверные отличия между сравниваемыми группами.

В исследованиях с малой выборкой данных указаны медиана и интерквартильный размах – Me ($x_{0,25}$; $x_{0,75}$), минимальное и максимальные значения оцениваемых параметров – [мин. – макс.]

Личное участие автора в получении результатов

Личное участие автора заключалось в анализе научной литературы, планировании исследований, анкетировании пациентов, определении их соответствия критериям включения/исключения, взятии материалов для микробиологического, иммуноферментного и молекулярно-биологического исследования.

Выявление герпесвирусной инфекции у пациентов на основании данных анамнеза, результатов объективных и лабораторных исследований проводилось диссертантом совместно со старшим научным сотрудником лаборатории молекулярно-биологических исследований Е.М. Фомичёвой.

Набор и формирование групп пациентов проводили с участием лечащих врачей стоматологических поликлиник г. Москвы и Центра клинической стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова: Ахмедова Г.Д., Башилова Л.И., Бычкова А.И., Волковой И.М., Журули Н.Г., Елизовой Л.А., под руководством д.м.н., профессора В.Г. Атрушкевич и академика РАН, д.м.н., профессора О.О. Янушевича.

Автор лично выполняла все виды микробиологических, молекулярно-биологических, иммунологических экспериментов и проводила анализ полученных результатов, статистическую обработку данных. Участвовала в подготовке материалов для публикаций, патентно-информационных исследованиях по теме диссертации, готовила и выполняла устные и постерные доклады на конференциях.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинически выраженные воспалительные процессы в тканях пародонта бактериальной этиологии с выделением генетических маркеров отдельных видов или ассоциаций пародонтопатогенных бактерий *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia* коррелируют с продуктивной формой герпесвирусной инфекции.

2. Комплексная оценка показателей гуморального противовирусного иммунитета позволяет более точно определить вклад активной репликации или латентной персистенции герпесвирусов в развитие воспалительных процессов в области зубодесневой борозды и деструкцию тканей пародонта у больных гингивитом и хроническим пародонтитом разных степеней тяжести.

3. Алгоритм микробиологической диагностики воспалительных заболеваний тканей пародонта должен включать сочетанное применение методов лабораторной диагностики молекулярных маркеров наиболее вирулентных видов патогенов (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia*), вирусов семейства *Herpesviridae* (HSV1,2, CMV и EBV) в биопленках зубодесневой борозды с помощью ПЦР и серологических маркеров литических и латентных форм герпесвирусной инфекции.

Степень достоверности и апробация результатов

Первичный клинический материал представлял собой соскоб микробной биоплёнки зубо-десневой борозды (здорового пародонта, в стадии ремиссии заболевания и при легкой степени) или пародонтального кармана полости рта пациентов (в стадии обострения и при средней и тяжёлой степени воспаления).

Всего проведено исследование:

- 927 образцов материала для выявления ДНК и последующей мультипраймерной ПЦР с диагностическими наборами пародонтопатогенных бактерий и герпесвирусов;
- 927 проб венозной крови пациентов для определения иммуноглобулинов (антител к вирусам семейства *Herpesviridae*).

Достоверность результатов также обеспечивается проведением исследовательских работ современными методами с использованием сертифицированного оборудования и в соответствии с международными и российскими рекомендациями [43, 127], проведённой статистической

обработкой полученных данных с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Работа выполнена в соответствии с научной отраслевой программой федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения России 07-12. «Изучение патогенеза, разработка методов диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний пародонта», 11.00. «Микробиология» и 05.00 «Иммунология». Регистрационный номер темы НИР - А16-116102010054-1. Исследования проведены на оборудовании, имеющем сертификаты качества, свидетельства и аттестаты о метрологической поверке.

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого совета Научно-исследовательского медико-стоматологического института МГМСУ им. А.И. Евдокимова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол № 07 от 03.07.2019 г).

Основные положения диссертации и материалы исследований доложены на научно-практических конференциях: IV Съезд Общества биотехнологов России им. Ю.А. Овчинникова (Пушино, 2006 г.); Научная конференция с международным участием, посвященная 75-летию теории академика Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней «Актуальные аспекты природной очаговости болезней» (Омск, 2014 г.); на XII Всероссийском стоматологическом форуме Дентал-Ревю 2015 «Образование, наука и практика в стоматологии» (Москва, 2015 г.); на XIII Всероссийском стоматологическом форуме Дентал-Ревю 2016 «Стоматологическое образование. Наука. Практика» (Москва, 2016 г.); на XIV Всероссийском стоматологическом форуме Дентал-Ревю 2017 «Стоматологическое образование. Наука. Практика» (Москва, 2017 г.); на IX Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика - 2017» (Москва, 2017 г.); XV Всероссийский стоматологический форум выставка-ярмарка Дентал-Ревю 2018 (Москва, 2018 г.); V Форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (Москва, 2018 г.); Международном научном форуме «Science. Education. Practice» (Toronto, 2020).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПАТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕРПЕСВИРУСОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА И ПАРОДОНТА

1.1. Краткая характеристика герпесвирусов, вызывающих заболевания человека

Вирусы семейства *Herpesviridae* инфицируют более 90% населения во всем мире и вызывают заболевания, которые по данным ВОЗ, “определяют будущее инфекционной патологии” [42, 155]. Они являются основной причиной вирусных заболеваний человека. Название «герпес» происходит от греческого слова «герпеин», что означает ползать. Это отражает ползучий или распространенный характер поражений, вызванных многими типами герпесвирусов (ГВ). Они имеют различные входные ворота и пути передачи инфекции, а также специфические участки персистенции и латенции.

Из 80 известных ГВ 8 представителей семейства способны вызывать заболевания человека. Выделяют три подсемейства – *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* и *Gammapherpesvirinae* на основе особенностей тканевого тропизма, патогенности и поведения в условиях лабораторного культивирования [15, 145].

К альфа - ГВ, инфицирующим человека относятся вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (*Human alphaherpesvirus 1* – HHV1 (HSV-1), *Human alphaherpesvirus 2* – HHV2 (HSV-2) и *Varicella Zoster* вирус (*Human alphaherpesvirus 3* – HHV3 (VZV)). Альфа-ГВ тропны к тканям эктодермального происхождения, поражают клетки кожи, слизистых, нервной системы. Они обладают коротким циклом репликации и оказывают выраженное цитодеструктивное действие. В латентном состоянии сохраняются преимущественно в нервных ганглиях.

К бета - ГВ относятся 4 рода – *Cytomegalovirus*, включающий 8 видов; *Muromegalovirus*, *Poboscivirus*, *Roseolovirus*. Только *Human betaherpesvirus 5* (HHV5 или CMV) из цитомегаловирусов и *Human betaherpesvirus 6* (HHV6) и

Human betaherpesvirus 7 (HHV7) из розеоловирусов играют существенную роль в патологии людей [133].

Бета - ГВ характеризуются относительно длительным репродуктивным циклом, патогенностью для одного вида хозяев, медленным ростом в культуре клеток и образованием гигантских клеток (цитомегалическая трансформация); латенцией в моноцитах и макрофагах, лимфоретикулярных клетках, стромальных клетках костного мозга, секреторных железах, почках и, по-видимому, эндотелии сосудов; способны инициировать иммуносупрессию [156].

Гамма - ГВ – вирус Эпштейна-Барр (*Human gammaherpesvirus 4* – HHV4 (EBV)) и вирус, ассоциированный с саркомой Капоши или вирус герпеса 8 типа (*Human gammaherpesvirus 8* – HHV8), тропны к лимфоидным клеткам, длительно в них персистируют и сохраняются в латентном состоянии; способны оказывать трансформирующий эффект на пораженные клетки. Инфекционный процесс часто не сопровождается образованием инфекционных вирионов [40, 172]. EBV инфицировано более 90% взрослых людей в мире. Он ассоциируется со многими заболеваниями человека, такими как посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, карцинома носоглотки и волосатоклеточная лейкоплакия [118, 167].

Herpesviridae являются структурно однородной группой двухцепочечных ДНК-вирусов, имеющих относительно крупные размеры и сложную структурную организацию. Размер геномов варьирует от 120 до 250 кбит у CMV, самого большого ГВ.

Основным признаком представителей семейства *Herpesviridae* является четырехслойная структура вириона.

ГВ являются оболочечными вирусами. Оболочка имеет структуру, подобную клеточной мембране; она состоит из липидов, белков и гликопротеинов. Вирусная суперкапсида довольно хрупкая, а вирус с поврежденной оболочкой не является инфекционным.

Пространство между оболочкой и капсидом – тегумент, содержит вирусные белки и ферменты, участвующие в инициации репликации. Капсомеры ГВ тороидной формы диаметром около 100-200 нм с икосаэдрическим нуклеокапсидом [146, 180].

Репродукция ГВ происходит в ядре инфицированной клетки-хозяина. Репликация вируса и производство инфекционных вирионов связаны с активацией трех типов генов: немедленных ранних, ранних и поздних генов, экспрессия которых наблюдается в разные фазы жизненного цикла вируса. Немедленные ранние гены представлены в инфицированных клетках перед началом синтеза вирусных белков, которые участвуют в репликации вирусной ДНК. Экспрессия поздних (структурных) генов наблюдается во время продуктивной (литической) фазы герпетических инфекций [12, 41, 181].

Чтобы существовать, ГВ должны использовать макрофаги, лимфоциты или другие клетки для репликации, одновременно минимизируя противовирусные воспалительные реакции организма хозяина. Они могут находиться в латентном или продуктивном (литическом) состоянии репликации. Во время латентности ДНК ГВ интегрируется и, по-видимому, ведет себя как хромосомная ДНК хозяина. Латентность обеспечивает длительное пребывание генома ГВ на протяжении всей жизни инфицированного человека. Время от времени латентные ГВ могут реактивироваться и возвращаться в продуктивную фазу вследствие снижения клеточного иммунитета, специфичного герпесу. Баланс между латентностью и активацией ГВ связан с регуляцией экспрессии их генов, но генетические и биохимические механизмы перехода латентной инфекции в литическую до конца не изучены [152].

Таким образом, латентная фаза ГВ проявляет небольшую тенденцию к транскрипции, тогда как реактивация приводит к общей экспрессии вирусного гена [112].

Репликация вируса зависит от синтетического механизма клетки-хозяина. Цикл вирусной репродукции можно разделить на шесть

последовательных фаз, хотя фазы могут иногда перекрываться: 1) адсорбция или прилипание, 2) проникновение (пенетрация), 3) раздевание, 4) биосинтез, 5) созревание, 6) выделение.

В продуктивном цикле количество ГВ увеличивается в 100-1000 раз с помощью механизма репликации вируса. Транскрипция ГВ, репликация генома и сборка капсид происходят в ядре клетки-хозяина. Цикл репликации ГВ включает в себя связывание гликопротеинов вирусной оболочки с рецепторами клеточной мембраны, интернализацию и демонтаж вирусной частицы, миграцию вирусной ДНК в ядро клетки, транскрипцию вирусных генов, сборку вириона и выход вируса из инфицированных клеток. ГВ разрушают инфицированные клетки при активной литической репликации. После первичной инфекции они остаются в латентном состоянии с ограниченной экспрессией вирусных генов, хотя и сохраняют транскрипционную и репликационную способность. Латентные / персистирующие ВЭБ сохраняются в покоящихся В-лимфоцитах памяти, CMV в дендритных клетках, моноцитах и их предшественниках, HSV – в сенсорных ганглиях. Психосоциальный и физический стресс, гормональные изменения, инфекции, иммунодепрессанты и другие события, нарушающие клеточный иммунитет, могут спровоцировать реактивацию ГВ [17, 74, 92, 122, 124]. Трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ в слюне, по-видимому, также способен их реактивировать [130, 157, 165, 211].

1.2. Иммунологические особенности патогенеза герпетических инфекций

Особенностью герпесвирусных инфекций (ГВИ), является значительная распространённость латентного течения в атипичных и субклинических формах с формированием различных видов соматической патологии [3, 14]. ГВ, попадая в системный кровоток, приводят к утяжелению болезни, а клинические проявления ГВИ расцениваются как проявления основного заболевания. Активация ГВИ на фоне других инфекций не является их

суммарным проявлением. При некоторых патологических состояниях активация ГВИ происходит не всегда [38, 202].

ГВ вызывают заболевание у людей при первоначальном внедрении двумя способами. Инфекция может развиваться в результате внедрения вирусов при повреждении кожи или при их проникновении в кровоток, что приводит в дальнейшем к инфицированию отдаленных органов. Режим высвобождения вирионов может определять характер заражения клетки. Если вирионы высвобождаются из апикальной части клетки, инфекция становится локализованной; если вирионы высвобождаются из базолатеральной части клетки, инфекция становится диссеминирующей. Результат вирусной инфекции зависит от клеточных иммунных реакций, блокирующих репликацию вирусной ДНК, вмешиваясь в течение ГВИ с помощью защитных реакций организма хозяина [181].

В условиях ослабленного иммунологического контроля не только становится невозможной полная элиминация внутриклеточно расположенного вируса, но и создаются благоприятные условия для распространения вируса по межклеточным каналам (экстрацеллюлярный путь). Выявленные иммунологические нарушения регистрируются в фазе рецидива и ремиссии заболевания, тем самым во многом предопределяя и объясняя развитие длительной персистенции ГВ в организме с установлением рецидивирующего течения болезни, что, несомненно, должно учитываться практическими врачами при лечении больных с рецидивирующей ГВИ [3, 14, 217].

Так, CMV обычно колонизирует организм человека в раннем возрасте, среди врожденных инфекций на него приходится самый высокий удельный вес. Он может передаваться при прямых или косвенных контактах с инфицированными жидкостями организма. Белки CMV экспрессируются в сверхранней (IE), ранней (E) и поздней (L) фазах CMV-инфекции. Его геном содержит более 200 потенциальных рамок считывания, которые могут генерировать эффекторные белки, но только одна четверть связана с

репликацией [107, 153]. Таким образом, большинство вирусных белков потенциально модулируют клеточные ответы организма хозяина; из всех ГВ CMV экспрессируют наибольшее количество генов, которые изменяют врожденные и адаптивные иммунные ответы хозяина [184].

Существуют 3 формы активной CMV-инфекции: а) первичная, возникающая при заражении CMV наивного хозяина; б) эндогенная, возникающая у CMV-серопозитивных пациентов, с реактивацией латентной формы, и в) экзогенная реинфекция ранее инфицированных другим штаммом лиц [210].

Активная и латентная CMV-инфекции вызывают устойчивые системные воспалительные реакции, которые сопровождаются выделением цитокинов 1-го типа [82]. Вирусная персистенция выявлена у всех инфицированных лиц, она хронически продуктивна или может проявляться в виде латентной инфекции [147]. Отличительной чертой ГВИ является иммунная недостаточность.

Инициирование вирусной репликации вызвано не только иммуносупрессией, но, как и у других вирусов, таких как ВИЧ, связано с активацией иммунной системы. Например, вирус может быть реактивирован фактором некроза опухоли (TNF) - α , который высвобождается во время воспаления. TNF- α связывается с рецептором TNF на латентно инфицированных клетках, генерируя сигналы, активирующие ядерный фактор-kB (NF-kB). Соответственно, активированный гетеродимер p65 / p50 NF-kB транслоцируется в ядро и связывается с областью энхансера IE CMV и иницирует вирусную репликацию. Этот молекулярный механизм коррелирует с клиникой, при которой реактивация латентного CMV связана с повышенными уровнями TNF- α в сыворотке пациентов с atopическим дерматитом и сепсисом [91]. Кроме этого, CMV реактивируется обычно после острого отторжения трансплантатов органов и после острого заболевания трансплантат против хозяина (РТПХ) у реципиентов трансплантата костного мозга с повышенным уровнем TNF- α [87, 115].

Вирусную реактивацию вызывает циклический аденозинмонофосфат, который стимулирует провоспалительные простагландины [158], стресс-катехоламины [140] и другие. С помощью таких механизмов хроническое воспаление, вероятно, способствует реактивации CMV.

Клетки миелоидной линии являются носителями латентного CMV. Он может активироваться из латентного состояния путем аллогенной стимуляции моноцитов у серопозитивных доноров. Когда моноклеарные гемопоэтические предшественники, латентно инфицированные CMV, дифференцируются в зрелые дендритные клетки, также происходит реактивация вирусов [174].

Таким образом, воспаление и клеточная дифференцировка являются событиями, которые активируют CMV [109, 210].

Первичная CMV-инфекция встречается у 0,1% - 0,6% взрослых доноров крови и обычно пролонгирована. Иммунокомпетентные индивидуумы с первичными инфекциями часто бессимптомны [76, 86], но CMV иногда вызывает клинические проявления в виде самоограниченного моноклеозоподобного синдрома. Клинически, моноклеоз, вызванный CMV, аналогичен более распространенному моноклеозу, обусловленному вирусом EBV. Недомогание, головная боль и высокая температура являются признаками моноклеоза, связанного с CMV, и могут сохраняться в течение нескольких недель. Другие клинические аномалии связаны с CMV-инфекцией у нормальных хозяев, включая синдром Гийена-Барре, менингоэнцефалит, гемолитическую анемию и тромбоцитопению [85, 179].

CMV-инфекция у лиц с ослабленным иммунитетом вызывает разрозненные клинические синдромы у разных групп пациентов, а тяжесть инфекции пропорциональна степени иммуносупрессии.

Как и другие ГВ, EBV имеет продуктивный литический цикл и латентную фазу. В-лимфоциты инфицированы после того, как гликопротеин вирусной оболочки gp350/220 связывается с рецептором клеток CD21, который также является рецептором для C3b-компонента комплемента [154].

В литическом цикле синтезируются регуляторные белки, принадлежащие непосредственно раннему антигену (IEA) и ранним антигенным (EA) группам, чтобы обеспечить образование вирусной ДНК, структурных белков вириона (вирусного капсидного антигена, VCA) и мембранных белков (МА). Литический цикл приводит к разрушению инфицированных клеток и производству вирусных частиц, но EBV также может сохраняться в клетках-хозяевах без полной продукции вируса путем репликации внехромосомных нуклеиновых кислот (эписом) после экспрессии нескольких отобранных вирусных генов [90]. Появление этих генов приводит к гибели В-лимфоцитов и их трансформации в пролиферативные бласты [108]. У иммунокомпетентных пациентов цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки контролируют рост трансформированных клеток во время первичной инфекции, особенно CD8⁺ Т-клетки, направленные против антигенов литического цикла. Эти клетки также направлены против антигенов латентной фазы, но ответа недостаточно для обеспечения их полной эрадикации и вирус может сохраняться на протяжении всей жизни с низким или прерывистым уровнем образования вирионов. В латентную фазу 1 из 10000 - 100000 клеток памяти содержит ДНК EBV в эписомальной форме [164, 205]. Во время латентной фазы ядерные антигены EBV (EBNA) и три латентных мембранных протеина (LMP) экспрессируются в инфицированных клетках. EBNA представляют собой комплекс, по меньшей мере, из шести белков (EBNA 1-6). EBNA-1 отвечает за поддержание эписомального состояния ДНК EBV в инфицированных клетках, а EBNA-2, по-видимому, участвует в immortalization В-лимфоцитов. LMP (LMP1, LMP2A и LMP2B) также могут играть роль в процессе immortalization, а онкопротеин LMP-1, по-видимому, ответственен за большинство эффектов, влияющих на рост инфицированных В-клеток [213]. В зависимости от экспрессии антигенов можно выделить четыре типа латентности, каждая из которых характерна для заболеваний, связанных с EBV. Поскольку EBNA-3 является мишенью CD8⁺ лимфоцитов [200], латентные клетки обычно удаляются цитотоксическими Т-

лимфоцитами у иммунокомпетентных пациентов, тогда как трансформированные клетки могут размножаться и вызывать различные лимфопролиферативные расстройства у пациентов с ослабленным иммунитетом [209].

Реактивация литического цикла может возникать во время латентности, возможно, из-за рециркуляции инфицированных В-клеток в лимфоидных тканях [165], которые, стимулированные их естественными антигенами, дифференцируются в плазматические клетки. Начало цикла репликации характеризуется экспрессией гена BZLF1 и продуцированием белка-активатора репликации Z Эпштейн-Барр (ZEBRA), IEA, который запускает каскадный процесс, трансаактивируя экспрессию себя и других IEA, регулирует производство вирусной ДНК-полимеразы и тимидинкиназы, необходимых для репликации вируса, и приводит к синтезу VCA и МА и высвобождению инфекционных вирионов [215]. Некоторые авторы связывают эту реактивацию с эпизодами отторжения трансплантата, после трансплантационных лимфопролиферативных заболеваний и клинических заболеваний у пациентов с рассеянным склерозом [159, 175, 177].

Клинические симптомы – потеря аппетита, головные боли, усталость, лихорадка, сыпь, фарингит, тонзиллит, лимфангит, ревматические боли, лейкоцитоз и нарушения работы печени сопровождают инфекцию, литический цикл вируса в В-лимфоцитах и последовательный иммунный ответ. В некоторых случаях могут возникать серьезные осложнения, такие как гемолитическая анемия, пневмония, неврологические или кардиологические нарушения [81, 217].

EBV персистирует на протяжении всей жизни в В-лимфоцитах и отдельных клетках эпителия. Более 90% взрослых людей сероположительны и являются вирусоносителями EBV. В-лимфоциты, инфицированные EBV, приобретают так называемое «бессмертие», т.е. способность бесконечно пролиферировать. Эта способность, в норме контролируемая или супрессируемая иммунной системой, в совокупности с хромосомными

изменениями, может приводить к тяжелым злокачественным заболеваниям [205].

EBV активно противодействуют врожденным и адаптивным противовирусным реакциям, вызывая латентные или острые инфекции и даже способствуя развитию злокачественных новообразований. К стратегии иммунного уклонения гамма-ГВ относятся подавление МНС-I- и МНС-II – рестриктивного представления антигена, нарушение функций дендритных клеток, снижение регуляции костимулирующих молекул, активация вирусных специфических регуляторных Т-клеток и индукция ингибирующих цитокинов [131].

HSV1 и HSV2 вызывают заболевания разной степени тяжести от характерных высыпаний на коже и слизистых до энцефалитов. HSV1 инфицирует слизистые глаз, рта и места перехода эпидермиса в эпителий слизистой оболочки на лице, а также является одной из наиболее распространенных причин острых неэпидемических энцефалитов у взрослых. HSV2 обычно ассоциируется с повреждением слизистых половых органов. Антитела IgG класса к HSV1 имеют 35% детей в возрасте 5 лет и 70-85% взрослых людей, IgG к HSV2 встречаются у 4 - 7% людей в возрасте 20-29 лет [10]. Несмотря на присутствие циркулирующих антивирусных антител, рецидивирующая инфекция часто возникает при участии обоих типов вирусов [125, 128, 202].

Большинство людей являются бессимптомными носителями и лишь у 10% жителей разных стран наблюдаются хронические и рецидивирующие формы инфекции. Хроническое течение ГВИ приводит к развитию вторичной иммунной недостаточности, угнетению реакций клеточного иммунитета, снижению неспецифической защиты организма. Несмотря на разнообразие лекарственных препаратов, используемых для лечения ГВИ разной этиологии, универсальных средств, обуславливающих полную элиминацию возбудителя из организма, не существует [25, 41].

1.3. Доказательства роли вирусов семейства *Herpesviridae* в возникновении и развитии пародонтита

Пародонтит - хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся повреждением тканей пародонта, резорбцией альвеолярной кости, болью и возможной потерей зубов [168]. Предполагается, что патогенез пародонтита связан с комплексными взаимодействиями между микробами или продуктами их жизнедеятельности, факторами хозяина и множеством факторов окружающей среды [195]. Считается, что для инициации заболевания необходимо формирование зрелой поддесневой биопленки [163].

Тем не менее, существующая теория специфической бактериальной биопленки не может объяснить, почему у пациентов при отсутствии специфических видов бактерий, все же развиваются воспалительные заболевания пародонта [181]. Некоторые авторы не нашли существенной разницы в распространенности бактерий в участках со здоровыми и поврежденными тканями пародонта.

Первые сообщения о связи EBV с ХП появились в 1996 году [98]. Впоследствии в ряде статей исследовались ассоциации между EBV и заболеваниями тканей пародонта, включая хронический и агрессивный пародонтит. Однако они были полны противоречий относительно обнаружения EBV в этой среде. В некоторых исследованиях сообщалось, что при высокой распространенности обнаружения ДНК EBV риск заболеваний пародонта значительно увеличивается; тогда как другие отмечали слабые или даже отсутствие ассоциаций между ними.

Исследования, проведенные в последующие годы, основаны на предположении, что ГВ вовлечены в этиопатогенез деструктивных заболеваний пародонта [35, 47, 51, 52, 67, 84, 141, 186].

В ряде исследований было установлено, что ГВ человека связаны с этиологией пародонтита, так как только активностью бактерий нельзя

объяснить все клинические проявления заболеваний тканей пародонта [79, 84, 138, 194, 206].

Полученные данные, свидетельствуют о более высокой частоте выявления некоторых членов семейства *Herpesviridae*, таких как EBV, CMV и HSV1,2 при различных формах воспалительных заболеваний пародонта.

Показано, что эти вирусы могут инфицировать и изменять функции полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и макрофагов и снижать защитную способность от бактериального заражения. Это может усилить вирулентность пародонтопатогенной микробиоты и дисфункцию полиморфноядерных лейкоцитов в участках пародонта и стать причиной увеличенного роста пародонтопатогенных бактерий и последующего прогрессирования деструктивных заболеваний пародонта [77, 183].

В герпес-ассоциированных участках пародонта также наблюдаются повышенные уровни пародонтопатогенных бактерий, включая *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *Dialister pneumosintes/Dialister invisus*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. denticola*, *Campylobacter rectus* и *A. Actinomycetemcomitans* [195].

Khosropanah H. с соавт. (2015) [141] определили наивысшее содержание CMV в образцах слюны и пародонтальных карманах (ПК) > 6 мм и наибольшее количество EBV в образцах тканей пациентов с ХП при ПК > 6 мм. Ранее была показана связь между ГВ и заболеваниями пародонта. При пародонтите выявляли различные ГВ (EBV, HCMV, HSV, HHV 6-8 и TTV).

Для подтверждения взаимосвязи между EBV и пародонтитом Gao Z. и соавт. (2017) [118] был проведен комплексный метаанализ по всем доступным литературным данным.

В дополнение к цитопатическому и иммунопатогенному воздействию ГВ, способность к латентности и реактивации этих вирусов может влиять на прогрессирование пародонтита. Этот эффект может быть вызван септическими и иммунопатогенными каскадами и может привести к деструктивной активации цитокинов. Другие исследователи настаивают на

том, что сопутствующее появление этих вирусов может оказывать более негативное влияние на состояние тканей пародонта [141].

Так как из-за высокого количества копий вируса EBV, CMV и HSV1,2 при агрессивном и хроническом пародонтите маловероятно, что эти патогенные вирусы играют роль безобидных наблюдателей, присутствующих в участках повреждения пропорционально тяжести основного заболевания пародонта. Однако ГВ, вероятно, не являются самостоятельными пародонтопатогенными агентами, они кооперируют со специфическими бактериями при повреждении тканей пародонта. Коинфекция активных ГВ и пародонтопатогенных бактерий может стать основной причиной пародонтита и объяснить ряд клинических характеристик заболевания [171].

Предполагается, что сосуществование пародонтальных CMV, EBV и, возможно, других вирусов, пародонтопатогенных бактерий и локальных иммунных ответов хозяина следует рассматривать как неустойчивый баланс, который может привести к деструкции тканей пародонта.

В полости рта высоко экспрессированы микро-РНК ГВ (v-miRs), которые могут нарушать функции ключевых клеток хозяина и влиять на формирование иммунитета слизистой оболочки полости рта, усугубляя тяжесть и прогрессирование заболевания [166].

Коинфекция вирусами может увеличить сложность клинической картины, и в различных исследованиях сообщалось, что вирусы герпеса связаны с ХП. Так по данным метаанализа, проведенного Zhu С. с соавт. (2015) [219] общая связь HSV-1, HSV-2, EBV и CMV с ХП составила 28%, 32%, 31% и 37%. Эти результаты аналогичны другим исследованиям.

Многие авторы выявили положительные корреляции между наличием ГВ, а также тяжестью и прогрессированием поражений тканей пародонта как при хроническом, так и агрессивном пародонтите [78, 102, 151, 194].

Slots J. (2015) суммировал результаты работ, проведенных различными группами из разных стран, свидетельствующих о том, что при агрессивном пародонтите средняя доля положительных участков с CMV составляет 49%,

EBV – 45% и HSV1 – 63% [194]. Детальный анализ работ показал наличие значительных различий, возможной причиной которых является то, что большинство исследований проведено вне зависимости от активности заболевания.

Stein J.M. с соавт., (2013) не выявили ассоциаций между агрессивным пародонтитом и наличием ГВ в образцах пациентов из Германии [198]. Молекулярно-гистологические исследования показали, что эпителиальные клетки десен, в поврежденных участках пародонта, часто инфицируются одним или несколькими типами ГВ, а вирусные нагрузки положительно коррелируют с тяжестью заболевания [212].

Тем не менее, Sunde P.T. и др. (2008) установили, что 40% и 12% участков с клиническими признаками пародонтита были EBV и CMV позитивными, хотя вирусная нагрузка была близка к минимуму детекции. Поэтому они считают маловероятной роль ГВ в патогенезе повреждения тканей пародонта, а их детекция, возможно является следствием загрязнения кровью или слюной или накопления лимфоидных клеток, содержащих вирусы в воспаленной ткани [201].

В целом экспериментальные данные, собранные различными исследовательскими группами в разных географических районах, указывают на то, что ГВ человека могут играть важную роль как при хроническом, так и агрессивном пародонтите [77, 170, 198, 208], хотя некоторые авторы предполагают, что распространенность HSV, CMV и EBV в участках поражения тканей пародонта может варьировать и на географической и этнической основе [212].

Каждый из обнаруженных вирусов у 38% пациентов с агрессивным пародонтитом ассоциировался со специфическими паттернами поддесневой биопленки в поврежденных тканях пародонта. Логистический регрессионный анализ свидетельствовал о наличии ассоциаций: EBV с *A. actinomycetemcomitans*; CMV с *A. actinomycetemcomitans*, *Veillonella parvula*, *Parvimonas micra* и *Fusobacterium nucleatum subsp. polymorphum*; HSV-1 с *P.*

gingivalis, *T. forsythia*, *Fusobacterium periodonticum* и *Staphylococcus aureus* [170].

Хорошо известно, что многие вирусы способны действовать как сильные промоторы бактериальной патогенности и вирулентности, тем самым облегчая начало и прогрессирование острых агрессивных инфекций во многих органах человека [111]. Следовательно, возможно, что вследствие специфических молекулярных механизмов коинфекция различных ГВ может влиять на качественный и количественный состав поддесневой бляшки и играть роль в прогрессировании повреждений тканей пародонта.

Таким образом, исследования HSV-1, EBV и CMV выявляют с высокой частотой и количеством копий при прогрессирующих заболеваниях тканей пародонта [170]. Установленные ассоциации и иммунологические показатели представили доказательства пародонтопатогенной роли ГВ, хотя до настоящего времени точно не выяснены специфические молекулярные и клеточные механизмы, которые позволяют этим вирусам осложнять течение пародонтита.

Патогенность ГВ связана с комплексом сложных процессов и осуществляется в результате прямой вирусной инфекции и репликации, или индуцированного вирусами изменения иммунной защиты хозяина. Ранние фазы пародонтита у иммунологически наивных хозяев могут преимущественно включать цитопатогенные события, тогда как большинство клинических проявлений у иммунокомпетентных индивидуумов являются вторичными по отношению к клеточным или гуморальным иммунным ответам.

ГВ проявляют пародонтопатогенный потенциал с помощью следующих механизмов:

- 1) Вирусы герпеса могут оказывать прямое цитопатическое действие на фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки и воспалительные клетки, включая полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты, макрофаги и, возможно, костные клетки. EBV и CMV могут также инфицировать и изменять

функции моноцитов, макрофагов и лимфоцитов при поражении пародонта. Возможно, в результате инфекции пародонта ГВ в поврежденных участках при агрессивных формах пародонтита появляются менее жизнеспособные клетки, больше Т-супрессорных лимфоцитов и больше В-лимфоцитов (эффект EBV), чем в поврежденных участках при ХП или в здоровых участках. Цитопатические эффекты, вызванные ГВ, могут затруднить оборот и восстановление тканей [149].

2) Инфицирование ГВ может увеличить патогенность пародонтальной микробиоты. Белки вируса герпеса, экспрессируемые на эукариотических клеточных мембранах, могут действовать как новые участки связывания бактерий. CMV усиливает адгезию *A. actinomycetemcomitans* к эпителиальным клеткам пародонтальных карманов и клеткам HeLa [193, 195].

3) ГВ вызывают аномалии хемотаксиса, фагоцитарной и бактерицидной активности полиморфноядерных лейкоцитов, которые являются ключевыми клетками, контролирующими пародонтопатогенные бактерии [68]. Активная инфекция EBV также может индуцировать антинейтрофильные антитела и нейтропению, а также стимулировать поликлональную пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Патогенные механизмы ГВ усугубляют заболевания, и, вероятно, по этой причине, микстинфекция CMV и EBV или CMV и HSV имеет тенденцию распространяться при тяжелых формах пародонтита [192, 196].

4) ГВИ усиливают ответы воспалительных медиаторов и цитокинов. При CMV-инфекции увеличивается экспрессия генов интерлейкина-1-бета (IL-1 β) и фактора некроза опухолей- α (TNF- α) моноцитов и макрофагов. Инфицирование EBV В-лимфоцитов вызывает сдвиг субпопуляции лимфоцитов в сторону преобладания В-лимфоцитов / плазматических клеток. В-лимфоциты / плазматические клетки преобладают особенно при прогрессирующих формах пародонтита [68, 194].

5) ГВ могут вызывать повреждение тканей в результате иммунопатологических ответов на инфицированные вирусами клетки. CMV и

HSV индуцируют клеточно-опосредованную иммуносупрессию, снижая экспрессию клеток МНС класса I, тем самым препятствуя распознаванию Т-лимфоцитов. CMV может вызывать нарушения обмена веществ в лимфоцитах и моноцитах. Он подавляет антигенспецифические цитотоксические функции Т-лимфоцитов, приводя к снижению циркулирующих $CD4^+$ клеток и увеличению супрессорных клеток $CD8^+$, что, в свою очередь, может привести к глобальному нарушению клеточно-опосредованного иммунитета. Острая инфекция EBV и инфекционный мононуклеоз могут вызывать активацию поликлональных В-лимфоцитов с генерацией антител против нейтрофилов и нейтропении. Также может происходить шеддинг вирусных структурных антигенов с инфицированных EBV В-лимфоцитов, что приводит к образованию блокирующих антител, формированию иммунного комплекса и активации Т-супрессорных клеток [193].

В ряде работ показано, что высокая нагрузка EBV и CMV статистически связана с агрессивным пародонтитом, а HSV – с ХП. Высокие показатели EBV и CMV и их присутствие пропорционально тяжести основного заболевания указывают на их маловероятную роль наблюдателя в патогенезе пародонтита. Способность ГВ изменять иммунные ответы может увеличить тяжесть пародонтита.

По-видимому, ГВ являются наиболее важными ДНК-вирусами в патологии полости рта. Частое появление ГВ при тяжелых формах пародонтита предполагает их возможную роль в этиологии пародонтита. Снижение количества вирусов при лечении может иметь прогностическое значение. Также продолжающиеся исследования по разработке вакцин против ГВ могут дать надежду на предотвращение пародонтита у большой группы людей [77, 151].

1.4. Особенности лабораторной диагностика герпесвирусной инфекции

Наиболее распространенными методами лабораторной диагностики герпесвирусной инфекции являются вирусологические, молекулярно-биологические, цитологические и иммуноферментные. В качестве исследуемого материала используют отделяемое из везикул и «свежих» эрозий, кровь, мочу, соскобы слизистых, слюну [15, 21, 43, 48, 126].

Вирусная диагностика является быстро меняющейся областью с точки зрения принципов анализа и доступных диагностических наборов. Идентификация вирусов традиционно основывалась на культивировании клеток для выявления характерных цитопатических эффектов, морфологического определения внутрицитоплазматических и внутриядерных включений в клетках, иммуногистохимических методов, иммунологических анализов для идентификации вирусных антигенов в клинических образцах или измерения общих или специфичных антител против определенных вирусных антигенов. Эпоха использования культуры клеток *in vitro* для рутинной лабораторной диагностики вирусных инфекций действительно прошла. Вирусная изоляция указывает на активную и, возможно, болезнетворную инфекцию, но изоляция вирусов является сложной, дорогостоящей и трудоемкой [171].

Наиболее доступными, а иногда и единственными методами лабораторной диагностики инфекционных заболеваний являются серологические методы обнаружения антигенов возбудителя и специфичных к ним антител. Антитела определяются на очень ранних стадиях инфекции иммуноферментными, иммунофлуоресцентными, микроиммунофлуоресцентными методами, реакцией связывания комплемента. Различные стадии и динамика заболеваний коррелируют с определенными типами антител [43].

Так **первичная** или **активная** инфекции связаны с диагностически значимыми уровнями антител IgM класса в единственном образце или IgA

и/или IgG антител в парных сыворотках с интервалом в 1 - 4 недели. Индекс avidности (ИА) IgG антител ниже 15% - 50% (у разных производителей тест-систем) подтверждает острую первичную инфекцию.

Наличие IgM антител не является критерием острой инфекции CMV, особенно в случаях низкой иммунологической реактивности ("IgM - низкоотвечающий").

Отрицательные результаты на наличие IgM антител не свидетельствуют об отсутствии острой формы заболевания, возможна хроническая или персистирующая формы инфекции при высоких уровнях IgA после проведенного лечения, особенно у пожилых пациентов.

Реинфекция сопровождается быстрым увеличением уровней IgA и/или IgG антител (более точно у взрослых людей, чем у детей). Значительное повышение IgG антител в двух последовательных образцах, взятых через 2 недели, может показывать текущую инфекцию или реинфекцию даже при отсутствии IgM. IgG могут находиться на низком уровне в течение многих лет. При вторичной инфекции (экзогенной реинфекции или эндогенной реактивации инфекции) могут быть ложноположительные IgM.

Сероконверсия определяется отсутствием IgM, IgA и IgG антител в первом исследуемом образце и их появлением во втором. Специфические IgA могут присутствовать в периферической крови через 2-3,5 года после зарегистрированной сероконверсии.

О **перенесенной** инфекции свидетельствуют отсутствие IgM и IgA антител при наличии постоянных уровней IgG в парных сыворотках. Индекс avidности IgG более 50% указывает на паст- или персистирующую инфекцию. ИА, равный 31% - 49% указывает на позднюю первичную или недавно перенесенную инфекцию при выявлении антител в высокой концентрации.

Для проведения контроля эффективности лечения используют полуколичественные или количественные способы оценки серологических анализов.

Лабораторная диагностика ГВИ, вызванной HSV 1/2, проводится при отсутствии выраженной клинической картины и при наличии стертых форм инфекционных процессов. С помощью иммуноблотинга определяют реактивность индивидуальных антигенов [37, 39].

Субклиническая форма CMV инфекции диагностируется либо путем выявления вируса, его ДНК, иммуноглобулинов классов М и низкоавидных иммуноглобулинов класса G без клинических проявлений, либо после манифестации или развития осложнений [20].

Диагностика первичной CMV инфекции обычно включает определение сероконверсии, наличия высокого титра специфических IgM или четырехкратного возрастания титра IgG. Антитела класса IgM являются основными маркерами верификации острой инфекции, так как начало сероконверсии трудно диагностировать. Однако, у некоторых больных они сохраняются довольно долго, что может приводить к гипердиагностике первичной инфекции. Подтвердить или исключить наличие первичной CMV инфекции можно тестированием авидности антител класса IgG, так как низкоавидные антитела выявляются при недавнем инфицировании, а высокоавидные антитела – при длительно текущей инфекции [17].

Серологические тесты на антитела, специфичные к антигенам вируса Эпштейна-Барр (EBV), часто используются для определения статуса инфекции и для дифференциального диагноза других патогенов, ответственных за синдром мононуклеоза. Используя только три параметра: IgG к вирусному капсидному антигену (VCA), IgM VCA и IgG к ядерному антигену (EBNA-1) EBV, обычно можно отличить острую фазу инфекции от типичной паст-инфекции: наличие IgM VCA и IgG VCA без IgG EBNA-1 указывает на острую инфекцию, тогда как наличие VCA IgG и EBNA-1 IgG без VCA IgM типично для паст-инфекции [169]. Однако серологические данные сложно интерпретировать в случаях, когда: IgG VCA может присутствовать в отсутствие IgM VCA или IgG EBNA-1 в случаях острой или паст-инфекции, или когда все три параметра могут быть обнаружены

одновременно в случае недавней инфекции или во время рецидива. Профиль изолированного IgG EBNA-1 может также вызвать некоторые сомнения [197]. Чтобы правильно интерпретировать эти закономерности, необходимо определить: авидность IgG, идентифицировать антитела IgG и IgM против EBV с помощью иммуноблота и искать гетерофильные антитела, антитела против EA (D) или вирусный геном с использованием методов молекулярной биологии. Эти тесты позволяют определить статус инфекции и решить любые проблемы, которые могут возникнуть в обычной лабораторной практике [103].

Используя только три параметра (IgG VCA, IgM VCA и IgG EBNA-1), обычно легко отличить острые и паст-инфекции у иммунокомпетентных пациентов. Присутствие IgG VCA и IgM VCA в отсутствие IgG EBNA-1 указывает на острую инфекцию, а присутствие IgG VCA и IgG EBNA-1 в отсутствие IgM VCA типично для паст-инфекции. Однако в некоторых случаях могут быть разные профили, вызывающие диагностические сомнения, такие как наличие IgG VCA в отсутствие IgM VCA и IgG EBNA-1, одновременное присутствие IgG VCA, IgM VCA и IgG EBNA-1, и наличие IgG EBNA-1 в отсутствие IgG и IgM VCA. В таких обстоятельствах, помимо наблюдения за пациентами для оценки любых изменений в профиле антител, также полезно проводить другие лабораторные исследования [103, 169, 207].

Обнаружение антител менее полезно у пациентов с ослабленным иммунитетом из-за дисфункций их иммунной системы и того факта, что тип антител и их содержание могут меняться со временем в зависимости от динамики заболевания, что обуславливает нетипичные профили. Обычно наблюдается увеличение титров IgG VCA и EA (D) или IgG EA (R) с уменьшением титра или потерей IgG EBNA-1; также могут быть увеличены другие классы антител, такие как IgA EA и, хотя реже, IgM VCA [103, 188].

Помимо определения других диагностических параметров (лейкоцитоз, лимфоцитоз с атипичными лимфоцитами, аномальные функции печени и т. д.), имеются тесты для выявления неспецифических гетерофильных антител и

специфических антител против EBV, а также используемых методов молекулярной биологии для обнаружения ДНК EBV [176].

Обнаружение гетерофильных антител может быть полезным в случае первичной инфекции главным образом из-за простоты тестов.

Специфические тесты на антитела против EBV используют разные субстраты или антигены и различные технологии. Для рутинного скрининга IgG EA, IgG EBNA-1, IgG и IgM VCA обычно используют иммунофлуоресцентные анализы (IFA) или ферментные иммунотесты (EIA) с помощью иммуноферментных анализов (ИФА - ELISA), ИФА с хемилюминесцентной регистрацией (CLIA) или мультиплексного иммуноанализа (MFI). При иммунофлуоресцентных анализах обычно используют EBV-трансформированные линии В-лимфоцитов пациентов с лимфомой Беркитта (например, линии клеток РЗНР-1 или Raj), тогда как для ИФА используют очищенные нативные или рекомбинантные белки, синтетические пептиды или сплайсинг-белки (полные белки или фрагменты белков, кодируемых генами EBV) [38]. Тип и подготовка используемых антигенов, вероятно, ответственны за различия в чувствительности и специфичности различных анализов [189]. Иммунофлуоресцентный метод использовался в качестве эталонного, хотя его чувствительность такая же или меньше, чем у ИФА. Последние варианты хемилюминесцентных методов, использующие синтетические пептиды с различными значениями отсечки для VCA IgM и EBNA-1 IgG, могут лучше различать стадию инфекции, а в случае образцов, которые одновременно являются EBNA-1 IgG, VCA IgG и IgM-положительными, может помочь отличить недавнюю (переходную фазу) и прошлую инфекцию или реактивацию [169].

Для подтверждения скрининговых анализов разработаны различные тесты иммуноблоттинга с использованием вирусных лизатов EBV-трансформированных клеток и рекомбинантных антигенов (линейные пятна). Считается, что на последние не влияют антитела против клеточного материала, которые могут быть обнаружены у пациентов с мононуклеозом.

Кинетические исследования показали, что сильный IgG-ответ на p72 не наблюдается до 20 дней после начала заболевания. Поскольку анти-p72 IgG и анти-p18 IgG присутствуют у пациентов с прошлой инфекцией, но не у лиц с острой инфекцией, анти-p18 IgG можно считать эквивалентным EBNA-1 IgG с точки зрения значимости. Кроме того, поскольку анти-p18 IgG не теряется в случае иммуносупрессии, иммуноблоттинг особенно полезен для выделения острых и прошлых инфекций в случаях, которые являются VCA-IgG-положительными, но EBNA-1 IgG и VCA IgM-отрицательными.

Иммуноблоты для IgM также были разработаны для выявления VCA IgM у пациентов с острой инфекцией, но не анти-p72 IgM, что может быть полезно для подтверждения специфичности VCA IgM, обнаруженной с помощью скрининговых анализов [38, 156].

Тест на IgG-авидность может определять степень созревания IgG. Авидность низкая в начале острой инфекции, но увеличивается, когда развивается полноценный иммунный ответ. Например, кинетика созревания VCA IgG длится несколько недель, а в некоторых случаях до 3 мес. после появления симптомов. Авидность можно измерить с помощью иммунофлюоресцентного метода, ИФА или иммуноблоттинга. Две аликвоты одного и того же образца тестируются параллельно на присутствие IgG-антител: один не обрабатывается, а другой обрабатывается веществами, которые вызывают диссоциацию антител от антигенов (обычно 8 М мочевины). Поскольку диссоциация зависит от авидности антител, соотношение между обработанным и необработанным образцом определяет степень авидности. Поэтому поиск авидности может быть использован для оценки продолжительности первичной инфекции и дифференциации острой и прошлой инфекции [48].

Высококачественные методы на основе ПЦР стали стандартом для идентификации и количественного определения пародонтальных ГВ, а транскрипция поздних генов структурных белков ГВ воспринимается как продуктивная репликация вирусов и обычно используется для определения

активной ГВИ [104]. ПЦР- идентификация HSV в полости рта может давать в два-четыре раза больше положительных образцов, чем культура вирусов [127].

Для определения наличия ДНК EBV и измерения вирусной нагрузки используют ряд различных методов и протоколов. Дотблот, Саузерн-блот, ПЦР и гибридизация *in situ* применяют к различным материалам, но их различия в чувствительности и специфичности привели к результатам, которые необходимо учитывать с осторожностью, поскольку они варьируют от лаборатории к лаборатории [116]. ПЦР в режиме реального времени наиболее чувствительна и очень полезна для определения статуса инфекции, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [203] и у пациентов с риском развития нарушений, связанных с EBV [197]. Однако до сих пор нет консенсуса относительно наилучшего материала для использования, единиц измерения или количественных уровней, требующих вмешательства или прогнозирования прогноза [103]. Это означает, что особая осторожность необходима при сравнении данных различных исследований: например, единицы измерения включают копии на миллилитр, копии на микрограмм ДНК, копии на 100 000 лейкоцитов и копии на одну положительную ячейку [127]. Используемые мишени могут также варьировать в зависимости от используемого метода: LMP2, BKRF1 или BamHI-W (EBNA-1), BNRF1 (мембранный белок), BXLF1 (тимидинкиназа), BZLF1 (ZEBRA), BALF5 (вирусная ДНК-полимераза) или BNRF -1 (трансмембранный белок) [197].

Проводится много дискуссий относительно материала, который следует использовать для поиска ДНК EBV – цельную кровь, мононуклеарные клетки периферической крови, плазму или сыворотку. Также существует проблема, заключающаяся в том, что некорректно хранящаяся целая кровь может привести к тому, что ДНК EBV покинет внутриклеточный компартмент и приведет к ложноположительным результатам в плазме или сыворотке, а ложноотрицательные результаты могут быть вызваны нуклеазами, которые способны частично разрушать ДНК EBV в плазме [120].

Таким образом, наилучший материал, используемый для поиска ДНК EBV, зависит от того, где он находится во время болезни. Вирионы, образующиеся при первичной инфекции, распространяются в периферической крови, также можно определить свободную или фрагментированную ДНК EBV, поступающую из апоптических клеток. В-лимфоциты, трансформированные во время латентной фазы, также переходят в кровоток. Поэтому ДНК EBV может быть определена в сыворотке или плазме, а также в лейкоцитах [207]. У пациентов с первичной инфекцией он часто обнаруживается в цельной крови (лимфоцитах и плазме/сыворотке) в течение 14 дней с момента появления симптомов. После инициирования иммунного ответа вирусная нагрузка медленно снижается в лимфоцитах периферической крови, но быстро в плазме/сыворотке и становится неопределяемой после 3-4 недель, тогда как клетки памяти с EBV могут оставаться скрытыми в течение длительного времени в крови. Возможны отдельные изменения из-за индивидуальных различий в кинетике, вирусная нагрузка может увеличиться после первоначального снижения, а в некоторых случаях может потребоваться до года или более, прежде чем она достигнет стабильно низкого уровня. Даже когда этот уровень достигнут, кровь здорового носителя содержит 1-50 копий ДНК EBV на миллион лейкоцитов, тогда как EBV-ДНК почти никогда не обнаруживается в плазме или сыворотке [134]. Таким образом, наличие EBV-ДНК в плазме или сыворотке считается признаком первичной инфекции или реактивации, а вирусная нагрузка коррелирует с тяжестью заболевания. Поиск ДНК EBV может быть более чувствительным, чем серология на ранних стадиях заболевания. В некоторых исследованиях показано, что он лучше коррелирует с клинической острой инфекцией, чем авидность VCA IgG [89]. Однако у иммунокомпетентных пациентов с острой инфекцией обычно нет необходимости искать ДНК EBV, поскольку серология является достаточной, за исключением случаев с отрицательными или сомнительными серологическими данными, но клиническими признаками инфекции [103].

Поиск ДНК EBV особенно важен для пациентов с ослабленным иммунитетом с неполным гуморальным ответом и в случае переливания крови или введения иммуноглобулинов, которые могут путать результаты серологических испытаний. Сообщалось, что пациенты с ослабленным иммунитетом имеют более высокий базовый уровень вирусоносительства, чем здоровые люди, который снижается после лечения [182]. Определение ДНК EBV также необходимо для пациентов с опухолями, связанными с EBV, за исключением опухолей головного мозга, связанных со СПИД при низких показателях крови из-за нарушения кровообращения. При опухолях, связанных с EBV, в сыворотке и плазме обнаружена эписомальная или голая ДНК EBV из апоптотических опухолевых клеток, которая также может содержать опухолевые клетки с латентной EBV-инфекцией и вирионы из небольшого числа опухолевых клеток, подвергающихся литической инфекции. Наиболее подходящий материал зависит от опухоли и от того, где ДНК EBV, в основном, обнаруживается в течение болезни (лейкоцитах или сыворотке/плазме) [113, 142].

Использование молекулярной биологии является довольно сложным вопросом. Пациенты с латентной инфекцией имеют почти постоянное количество циркулирующих инфицированных В-клеток в периферической крови, и в случае реактивации они дифференцируются в плазматические клетки, что приводит к началу репликативного цикла и увеличению уровней ДНК EBV в РВМС и сыворотке/плазме. Поиск ДНК EBV в РВМС и сыворотке/плазме имеет важное значение для немедленной диагностики реактивации, но, хотя это верно для пациентов, которые отслеживаются с течением времени, чтобы обнаружить любые изменения вирусной нагрузки, обнаружение ДНК EBV в одном образце не обязательно должно рассматриваться как признак реактивации [203]. Следовательно, по одному образцу ДНК EBV трудно отличить реактивацию от первичной инфекции [127].

В настоящее время разработан ряд тестов, которые могут помочь прояснить сомнительные результаты в серологическом диагнозе EBV-инфекции, поэтому можно сделать вывод, не дожидаясь второго образца, взятого по истечении определенного промежутка времени. Какие тесты следует использовать после скрининга, зависит от различных факторов в дополнение к их научной и практической значимости; к ним относятся организационные и экономические вопросы (например, различия в издержках и возмещения, предусмотренные Национальной службой здравоохранения или страховыми компаниями), а также наличие свободного места и адекватно подготовленного персонала. Кроме того, количество стандартных тестов (количество выборок с неубедительными результатами) влияет на решение о проведении дальнейших более или менее дорогостоящих лабораторных анализов или отправке образца (или пациента) в референтную лабораторию. Наконец, тип пациента также может быть решающим. Если лаборатория должна иметь дело не только с образцами иммунокомпетентных пациентов, но также с образцами от пациентов с ослабленным иммунитетом и/или с пациентами с другими заболеваниями, связанными с EBV, выбор методов должен предоставлять привилегии тем, которые подходят для всех пациентов.

В серологической диагностике EBV-инфекции наблюдается значительный прогресс. Используя соответствующие алгоритмы и методологии, можно решить все проблемы, которые могут возникнуть в ходе обычной лабораторной практики [103].

Результаты серологических исследований должны использоваться вместе с информацией, полученной в других диагностических процедурах и по клиническими симптомам.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 2 РАНДОМИЗАЦИЯ ГРУПП СРАВНЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Представлены результаты обследования 927 человек рандомизированных групп сравнения в возрасте от 18 до 75 лет – 493 (53%) женщины и 434 (46%) мужчины. Все пациенты дали информированное согласие на проведение клинических и клинико-лабораторных обследований. На основании критериев включения/исключения, анкетирования пациентов и анализа клинических заключений (диагнозов) сравнения с учётом международной классификации болезней МКБ 10 проводили рандомизацию пациентов по основным группам. Использованные нами клинические критерии представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинические критерии включения и не включения в исследование

Критерии включения	Критерии не включения
- Пациенты с гингивитом, хроническим пародонтитом легкой, средней и тяжелой степеней тяжести - Люди со здоровым пародонтом.	- Пациенты, получавшие при лечении локальное и системное применение антимикробных препаратов менее чем за 1 месяц до проведения исследований - Беременность.
Пациенты с соматическими заболеваниями в фазе компенсации: - желудочно-кишечного тракта, - кардиоваскулярной патологией, - патологией дыхательной системы, - патологией опорнодвигательного аппарата.	- Пациенты с соматическими заболеваниями в фазе декомпенсации. - Пациенты с окологическими заболеваниями. - Пациенты с гематологическими заболеваниями. - Пациенты с сахарным диабетом I и II типа, - Пациенты с иной эндокринной патологией (гипо- и гипертиреоз).
Добровольное согласие на участие в исследовании.	Отсутствие согласия на участие в исследовании.

Согласно стоматологическому диагнозу, установленному в соответствии с МКБ 10 из общего массива (базы данных) выделены 4 группы пациентов:

- 1) острый гингивит – 122 человека в возрасте от 18 до 50 лет (класс по МКБ 10: K.05.0).
- 2) хронический (генерализованный) пародонтит легкой степени (ХПЛ) – 138 человек в возрасте от 18 до 75 лет.
- 3) хронический (генерализованный) пародонтит средней степени тяжести (ХПС) – 289 человек в возрасте от 18 до 75 лет.
- 4) хронический (генерализованный) пародонтит тяжелой степени (ХПТ) – 227 человек в возрасте от 18 до 70 лет.
- 5) контрольная группа – 151 человек со здоровым пародонтом - в возрасте от 18 до 64 лет.

Всего в исследовании (в группах сравнения) участвовали 654 человека с хроническим пародонтитом (класс по МКБ 10: K.05.3), в том числе, 332 (51%) женщины и 322 (49%) мужчины (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту

Группа	Обследовано людей, n (%)			Возраст, лет			Старше 35 лет	Моложе 35 лет
	Всего	Женщин	Мужчин	Средний	Мин	Макс		
Здоровые	151	93 (61,6)	58 (38,4)	24,5 ± 3,4 (21,2 – 27,8)	18	64	13 (8,6)	138 (91,4)
Гингивит	122	68 (55,7)	54 (35,7)	41,2 ± 3,1 (38,1 – 44,3)	18	50	8 (6,6)	114 (93,4)
ХПЛ	138	75 (54,3)	63 (45,7)	42,4 ± 4,2 (38,2 – 46,6)	18	75	99 (71,7)	39 (28,3)
ХПС	289	141 (48,8)	148 (51,2)	44,7 ± 3,1 (41,6 – 47,8)	18	75	238 (82,4)	51 (17,6)
ХПТ	227	116 (51,1)	111 (48,9)	45,4 ± 3,0 (42,4 – 48,5)	18	70	167 (73,6)	60 (26,4)
Итого:	927	493 (53,18)	434 (46,82)	38,4 ± 4,5 (34,0 – 42,9)	18	75	525 (56,6)	402 (43,4)

В таблице 3 представлены демографические данные пациентов. В контрольную группу вошли 93 (62%) женщины и 58 (38%) мужчин, средний

возраст которых составил $24,5 \pm 3,4$ (21 – 28) лет, из них только 13 (9%) человек были старше, а 138 (91%) – моложе 35 лет. Средний возраст больных гингивитом был выше – $41,2 \pm 4,2$ (38,1 – 44,3) лет, 8 (7%) старше и 114 (93%) моложе 35 лет. Средний возраст больных ХП варьировал в пределах 38 – 49 лет, из них 72% – 82% пациентов были старше, 18% – 28% - моложе 35 лет (в зависимости от степени тяжести заболевания). В период обследования у пациентов отсутствовала острая вирусная инфекция.

По данным опроса только 306 (33 %) человек указали на наличие в анамнезе инфекций, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*. Из них у 14 (9%) людей со здоровым пародонтом, 49 (40%) человек с гингивитом, 48 (35%) больных ХПЛ, 108 (37%) больных ХПС и 87 (38%) человек с ХПТ (Таблица 4). Клинических признаков герпетического стоматита и/или гингивостоматита при обследовании пациентов мы также не выявили.

Таблица 4 – Распределение обследованных пациентов по наличию ГВИ в анамнезе (n,%)

Группа	Всего	Женщин	ГВИ в анамнезе	Мужчин	ГВИ в анамнезе	Всего ГВИ
Здоровые	151	93 (61,6)	8 (8,6)	58 (38,4)	6 (10,3)	14 (9,3)
Гингивит	122	68 (55,7)	26 (38,2)	54 (35,7)	23 (42,6)	49 (40,2)
ХПЛ	138	75 (54,3)	26 (34,7)	63 (45,7)	22 (34,9)	48 (34,8)
ХПС	289	141 (48,8)	56 (39,7)	148 (51,2)	52 (35,1)	108 (37,4)
ХПТ	227	116 (51,1)	49 (42,2)	111 (48,9)	38 (34,2)	87 (38,3)
ХП	654	332 (50,8)	131 (20,0)	322 (49,2)	112 (17,1)	153 (23,4)
Итого:	927	493 (53,18)	165 (33,4)	434 (46,8)	141 (32,4)	306 (33,0)

ОРВИ более 4 раз в год отмечена у 21 (14%) человека со здоровым пародонтом, 24 (19%) пациентов с гингивитом и 184 (28%) – с ХП: 26 (17%), 74 (38%) и 84 (37%) пациентов с ХПЛ, ХПС и ХПТ соответственно. Таким образом количество пациентов с ХП, часто болеющих ОРВИ, было в 2 раза больше ($\chi^2=13,1$, $p=0,000$), чем здоровых людей, за счет больных ХПС, в 2,7 раза больше и ХПТ (в 2,6 раза).

Заболевания ЛОР (острый и хронический тонзиллит, хронический синусит, ларингит, назофарингит) выявлены у 14 (9%) людей контрольной группы, 28 (23%) больных гингивитом и 185 (28%) больных ХП: 29 (21%) пациентов с ХПЛ, 79 (28%) – ХПС и 77 (34%) – с ХПТ, $p<0,05$.

Болезни органов дыхания у здоровых людей отсутствовали, но имелись у 7 (6%) больных гингивитом и 49 (7,0%) людей с ХП: 7 (5%) пациентов с ХПЛ, 12 (4%) – ХПС и 30 (13%) – ХПТ.

Аллергопатология отмечена у 3 (2%) здоровых людей, 17 (14%) больных гингивитом, 134 (20%) больных ХП: 30 (22%), 52 (23%) и 52 (23%) пациентов с ХПЛ, ХПС и ХПТ соответственно ($p<0,05$).

Заболевания эндокринной системы имели 3 (2%) пациента с гингивитом и 17 (3%) больных ХП с одинаковой частотой у больных с различной степенью тяжести заболевания.

Болезни ЖКТ были у 15 (10%) здоровых людей, 83 (68%) пациентов с гингивитом и 385 (59%) человек с ХП: 101 (73%), 165 (57%), 125 (55%) больных ХПЛ, ХПС и ХПТ.

Заболевания сердечно-сосудистой системы имели 6 (5%) человек с гингивитом и 203 (31%) человека с ХП: 48 (35%), 98 (34%), 57 (25%) больных ХПЛ, ХПС и ХПТ.

Сочетанную патологию 2 и более систем имели 13 (9%) здоровых людей, 11 (9%) больных гингивитом и 227 (35%) больных ХП: 55 (40%), 84 (29%) и 88 (39%) человек с ХПЛ, ХПС и ХПТ.

В контрольной группе было 134 (89%) человека без соматической патологии, в 6,5 раз меньше в группе больных гингивитом – 17 (14%) и в 5,6 раз меньше в группе пациентов с ХП – 104 (16%), соответственно, 25 (18%) человек с ХПЛ, 52 (18%) человека с ХПС и 27 (12%) – с ХПТ (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура и частота выявления сопутствующей системной патологии у обследованных пациентов

Сопутствующая патология	группа					
	контрольная	гингивит	ХП	ЛС	СС	ТС
ГВИ	14 (9%)	49 (40%)*	153 (23%)*	48 (35%)*	108 (37%)*	87 (38%)*
ЛОР-органов	14 (9%)	28 (23%)*	185 (28%)*	29 (21%)*	79 (28%)*	77 (34%)*
Органов дыхания	0 (0%)	7 (6%)*	49 (7,0)*	7 (5%)*	12 (4%)*	30 (13%)*
Аллергопатология	3 (2%)	17 (14%)*	134 (20%)*	30 (22%)*	52 (17%)*	52 (23%)*
эндокринной системы	0 (0%)	3 (2%)*	17 (3%)*	3 (2%)*	9 (3%)*	5 (2%)*
желудочно-кишечного тракта	15 (10%)	83 (68%)*	385 (59%)*	101 (73%)*	165 (57%)*	125 (55%)*
сердечно-сосудистой системы	0 (0%)	6 (5%)*	203 (31%)*	48 (35%)*	98 (34%)*	57 (25%)*
Сочетанная патология 2 и более систем	13 (9%)	11 (9%)	227 (35%)*	55 (40%)*	84 (29%)*	88 (39%)*
ОРВИ более 4 в год	21 (14%)	24 (19%)	184 (28%)*	26 (17%)*	74 (38%)*	84 (37%)*
Всего	17 (11%)	105 (86%)*	550 (84%)	113 (82%)*	237 (82%)	200 (88%)*
Без соматической патологии	134 (89%)	17 (14%)*	104 (16%)*	25 (18%)*	52 (18%)*	27 (12%)*

Примечание: * - статистически достоверно значимые различия по сравнению со значениями в контрольной группе.

Следует отметить, что до нашего исследования только 23% пациентов был ранее поставлен диагноз ХП и проведено консервативное лечение. К ним относились, в основном, пациенты с ХПТ, причем через 3-4 месяца после лечения у 60% - 70% пациентов наблюдалось обострение заболевания.

На момент осмотра у 95% пациентов гигиена полости рта была неудовлетворительной.

Показатели индексов гигиены и степени воспаления тканей десны в группе пациентов с гингивитом были статистически достоверно выше, чем у людей со здоровым пародонтом. Так, индекс РМА был выше в 26 - 45 раз, SBI – в 1,4 раза, PDI – в 8 раз и индекс рельефа десны (ПК) – в 1,8 раз, чем у представителей контрольной группы. У больных ХП индексные показатели были хуже не только, чем у здоровых людей, но и у больных гингивитом. Индекс РМА был статистически достоверно выше в 1,3 раза, ОНIs – в 1,5 раза, SBI – в 4,7 раза, PDI – в 1,9 раза, PI – в 11,7 раза и ПК – в 2,6 раза. При этом величины этих показателей свидетельствовали о степени тяжести заболевания: индексные оценки у больных ХПС были в 1,2 - 3,2 раза выше, чем у пациентов с ХПЛ; больных ХПТ – в 1,2 - 1,6 раза больше, чем у людей с ХПС и в 1,4 - 5,7 раза, чем у больных ХПЛ при $p < 0,05$ (Таблица 6).

Визуально это выражалось в наличии большого количества мягкого зубного налета, гиперемии и цианотичности межзубной и маргинальной десны, деформации межзубных сосочков за счет отека, подвижности зубов 1-2 степени у пациентов с ХПС. При ХПТ все деструктивные изменения проявлялись в большей степени в виде обильного количества зубных отложений, выраженном цианозе десны, деформации межзубных сосочков, подвижности зубов 2-3 степени, выраженной окклюзионной травме, отсутствии отдельных зубов.

Таблица 6 – Показатели индексов гигиены, воспаления пародонта и индекса рельефа десневой борозды (ПК)

Группа	Показатель					
	РМА, %	ОНIs, %	SBI, баллы	PI, баллы	ПК, мм	PDI, %
Здоровые	0,0 (0,0) [0,0-2,1]	1,1 (0,5;1,5) [0,5-1,5]	0,18 (0,16;0,21) [0,13-0,23]	0,0 (0,0;0,0) [0,00-0,06]	1,1 (0,9;1,3) [0,0-1,5]	0,5(0,4;0,6) [0,3-0,7]
Гингивит	47,2 (42,4;52,8) [40,8-54,7]*	1,5 (1,3;1,7) [1,1-2,2]	0,26 (0,24;0,28) [0,20-0,32]*	0,43 (0,22;0,65) [0,14-0,70]*	2,0 (1,5;2,5) [1,2-2,7]*	4,0 (3,5;4,5) [2,5-5,0]*
ХП	62,5 (56,9;66,5) [53,8-70,6]*,§	2,3 (1,8;2,8) [2,1-3,3]*,§	1,22 (0,76;1,64) [0,82-1,82]*,§	5,03 (4,82;5,33) [4,69-5,42]*,§	5,1 (4,6;5,7) [3,9-6,3]*,**,§	7,5 (6,7;7,8) [6,2-8,3]*,§
ХПЛ	51,7 (43,7;58,6) [42,3-62,6]*	1,9 (1,7;2,1) [1,6-2,5]*	0,41 (0,38;0,43) [0,36-0,45]*,§	3,79 (3,57;4,03) [3,53-4,11]*,§	3,3 (3,0;3,5) [2,0-4,0]*	6,0 (5,5;6,5) [5,0-7,5]*,**,§
ХПС	63,5 (59,3;67,8) [56,7-72,4]*,**,§	2,3 (2,1;3,2) [1,8-3,3]*	1,33 (1,29;1,37) [1,28-1,44]*,**,§	4,85 (4,64;5,23) [4,32-5,35]*,**,§	5,4 (4,5;5,4) [3,5-7,0]*,§	7,2 (6,0;7,5) [5,5-7,8]*,§
ХПТ	72,3 (69,6;73,5) [67,8-76,7]*,**,§	2,2 (2,0;3,2) [1,8-3,5]*	2,26 (2,24;2,28) [2,13-2,73]*,**,§	6,46 (6,25;6,72) [6,23-6,81]*,**,§	6,5 (6,2;6,8) [6,1-8,2]*,**,§	9,3 (8,5;9,5) [8,1-9,7]*,**,§

Примечание: Me ($x_{0,25};x_{0,75}$) – медиана и интерквартильный размах, [мин. – макс.] – минимальное и максимальные значения оцениваемых параметров, * – статистически достоверно значимые различия от значений контрольной группы, ** – статистически достоверно значимые различия от показателей у пациентов с ХПЛ, § – статистически достоверно значимые различия от показателей у пациентов с гингивитом

ГЛАВА 3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ГЕРПЕСВИРУСОВ И ПАРОДОНТОПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ В ОБЛАСТИ ЗУБОДЕСНЕВОЙ БОРОЗДЫ

3.1. Выявление ДНК герпесвирусов как лабораторно-диагностического маркера активной герпесвирусной инфекции

Считается, что присутствие ДНК ГВ в крови и слюне человека свидетельствует об их активной репликации [14]. Нами установлено наличие лабораторных признаков активной репликации моно- и микстинфекций, вызванных ГВ, в содержимом биопленки в области зубодесневой борозды у больных гингивитом и пародонтальных карманов больных ХП.

Из таблицы 7 видно, что только 10 (6,6%) человек контрольной группы имели маркеры репликации одного из ГВ. Частота обнаружения ДНК одного вируса у больных гингивитом и ХП была статистически достоверно выше, чем у людей со здоровым пародонтом, – 29 (23,8%) и 207 (31,7%) соответственно. Репликация двух типов вирусов обнаружена у 16 (13,1%) людей с гингивитом и 57 (8,7%) пациентов с ХП. Три маркера активной ГВИ выявлены у 3 (2,5%) больных гингивитом и 18 (2,8%) человек с ХП. Ассоциации четырех видов ГВ были выявлены только у 5 (2,2%) с ХПТ. Хотя в целом относительная частота обнаружения активной смешанной инфекции у больных гингивитом и ХП не отличалась – 48 (39,3%) и 287 (43,9%), у больных ХП она статистически достоверно увеличивалась в зависимости от степени тяжести пародонтита. Смешанной активной инфекции у людей со здоровым пародонтом не отмечено.

Таблица 7 – Число видов вирусов в ассоциациях при активной репликации моно- и микстинфекций, вызванных ГВ, в области зубодесневой борозды, n (%)

Количество показателей в ассоциации	Контрольная N=151	Гингивит N=122	ХП N=654	ХПЛ N=138	ХПС N=289	ХПТ N=227	χ^2	η	p
0	141 (93,4)	74 (60,7)*	367 (56,1)*	91 (65,9)	176 (60,9)	100 (44,1)	81,5	2	0,000
1	10 (6,6)	29 (23,8)*	207 (31,7)*	34 (24,6)	86 (29,8)	87 (38,3)	16,6	2	0,000
2	0 (0,0)	16 (13,1)*	57 (8,7)*	13 (9,4)	14 (4,8)	30 (13,2)	24,7	2	0,000
3	0 (0,0)	3 (2,5)*	18 (2,8)*	0 (0,0)	13 (4,5)	5 (2,2)	11,3	2	0,000
4	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,8)*	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,2)	15,2	2	0,004
Всего:	10 (6,6)	48 (39,3)*	287 (43,9)*	47 (34,1)	113 (39,1)	127 (55,9)	81,5	2	0,000

Примечание: * - статистически достоверно значимая разница с данными контрольной группы при $p < 0,05$, χ^2 – значение хи-квадрат при сравнении показателей пациентов с ХПЛ, ХПС и ХПТ, η – число степеней свободы, p – уровень значимости.

Таблица 8 – Спектр лабораторных диагностических маркеров литической моно- и микстинфекций, вызванных ГВ, п (%).

Группа Переменная	Контрольная N=151	Гингивит N=122	ХП N=654	ХПЛ N=138	ХПС N=289	ХПТ N=227
HSV1	5 (3,3)	12 (9,8)*	86 (13,1)*	15 (10,9)*	28 (9,7)*	43 (18,9)*
HSV2	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CMV	2 (1,3)	1 (0,8)	13 (2,0)	3 (2,2)	6 (2,1)	4 (1,8)
EBV	3 (2,0)	15 (12,3)*	108 (16,5)*	16 (11,6)*	52 (18,0)*	40 (17,6)*
Всего: моноинфекция	10 (6,6)	29 (23,8)*	207 (31,7)*	34 (24,6)*	86 (29,8)*	87 (38,3)*, **
HSV1 + HSV2	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
HSV1 + EBV	0 (0,0)	8 (6,6)*	24 (3,7)*	5 (3,6)*	7 (2,4)*	12 (5,3)*
HSV1 + CMV	0 (0,0)	4 (3,3)*	16 (2,4)*	1 (0,7)	5 (1,7)	10 (4,4)*
HSV2 + EBV	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,4)
HSV2 + CMV	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,9)
EBV+CMV	0 (0,0)	1 (0,8)	12 (1,8)	7 (5,1)*	0 (0,0)	5 (2,2)
HSV1 + HSV2+ EBV	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,4)
HSV1 + HSV2+CMV	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,4)
HSV1 + EBV+CMV	0 (0,0)	2 (1,6)	13 (2,0)	0 (0,0)	10 (3,5)*	3 (1,3)
HSV2 + EBV+CMV	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
HSV1 + HSV2+EBV+CMV	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,2)
Всего: смешанная литическая инфекция	0 (0,0)	19 (15,6)*	80 (12,2)*	13 (10,7)*	27 (9,3)*	40 (17,6)*
Итого:	10 (6,6)	48 (39,3)	287 (43,9)	47 (34,1)	113 (39,2)	127 (55,9)

Примечание: * - статистически достоверно значимая разница с данными контрольной группы при $p < 0,05$,

** - статистически достоверно значимая разница по сравнению с данными больных с гингивитом при $p < 0,05$

В таблице 8 показано, что маркеры продуктивной моноинфекции были обнаружены у 10 (6,6%) людей со здоровым пародонтом, из них вызванной HSV1 – у 5 (3,3%) человек, CMV – у 2 (1,3%) и EBV – у 3 (2,0%) человек.

У 12 (10%) больных гингивитом литическая форма ГВИ была связана с HSV1, у 15 (12,3%) человек – с EBV, что статистически достоверно выше, чем у людей в контрольной группе. Кроме этого, по 1 (0,8%) пациенту имели маркеры продуктивной моноинфекции, связанной с HSV2 и CMV. Частота выявления диагностических маркеров продуктивной моноинфекции у больных ХП незначительно отличалась от таковой у больных гингивитом, хотя у больных ХПТ она была в 1,6 раз выше ($\chi^2=7,58$, $p=0,006$).

Продуктивной формы HSV2- моноинфекции у пациентов с ХП не наблюдалось, CMV-инфекция выявлена у 13 (2,0%) человек, с одинаковой относительной частотой (около 2%) при всех степенях тяжести заболевания. Активная ГВИ, обусловленная EBV выявлена у 108 (16,5%) больных ХП, из них у 16 (11,6%) пациентов с ХПЛ, 52 (18,0%) человек с ХПС и 40 (17,6%) больных ХПТ. Сочетанные формы ГВИ обнаружены у 19 (15,6%) пациентов с гингивитом. Из них ассоциации литической репродукции HSV1 и EBV отмечены у 8 (6,6%) человек; HSV1 и CMV – у 4 (3,3%) пациентов; по 2 (2%) человека имели сочетанную HSV2 и EBV инфекцию, а также HSV1, EBV и CMV инфекцию; по 1 (1%) – ассоциации HSV1 и HSV2, EBV и CMV и трех ГВ – HSV2, EBV и CMV.

Чаще всего у больных ХП были выявлены ассоциации HSV1 и EBV – у 24 (3,7%) человек; HSV1 и CMV – у 16 (2,4%) пациентов; HSV1, EBV и CMV – 13 (2,0%) у больных ХПС и ХПТ; EBV и CMV – у 12 (1,8%) человек; по 2 (0,3%) пациента имели одновременно HSV2 и EBV, а также HSV1, EBV или HSV1. Одновременная репликация HSV2 и CMV выявлена у 1 (0,3%) больного ХПС и 2 (0,9%) пациентов с ХПТ. Только 5 (2,2%) человек с ХПТ имели продуктивную форму инфекции, обусловленную всеми 4 видами изучаемых нами ГВ. Ассоциация HSV2, EBV и CMV выявлена только у 1 (0,3%) человека с ХПС. У больных ХПЛ ассоциации двух типов вирусов выявлены в 5 (3,6%)

случаях – HSV1 и EBV, 7 (5,1%) случаях – EBV и CMV и у 1 (0,7%) человека – HSV1 и CMV.

Таким образом, согласно проведенным молекулярно-генетическим исследованиям продуктивная форма ГВИ наблюдалась у 10 (6,6%) людей со здоровым пародонтом, 48 (39,3%) больных гингивитом, 287 (43,9%) больных ХП, из них у 47 (34,1%) больных ХПЛ, 113 (39,1%) – ХПС и 127 (55,9%) больных ХПТ. При этом моноинфекция у больных гингивитом встречалась в 1,5 раза чаще, чем микстинфекция, а у больных ХП – в 2,6 раза чаще.

3.2. Оценка ассоциативных связей герпесвирусов и пародонтопатогенных бактерий в области зубодесневой борозды

С помощью молекулярно-биологических исследований были изучены варианты встречаемости вирусов семейства *Herpesviridae* в области зубодесневой борозды и пародонтопатогенов. В области зубодесневой борозды у 5 (3%) здоровых людей, 27 (22%) пациентов с гингивитом, 148 (23%) больных ХП выявлена ДНК HSV1 (Таблица 9).

ДНК HSV1 определили в пародонтальных карманах 75 (33%) больных ХПТ. У больных ХПС ее определили в 1,8 раза и у пациентов с ХПЛ – в 2,2 раза реже.

HSV2 выявили у 10 (4%) больных ХПТ, 5 (2%) человек с ХПС и 5 (4%) с гингивитом.

ДНК CMV определили во всех группах пациентов: у 2 (1%) здоровых людей, 9 (7%) человек с гингивитом, 11 (8%) больных с ХПЛ, 24 (8%) – ХПС, 30 (13%) – ХПТ, всего у 65 (10%) больных ХП.

EBV определили у 3 (2%) человек со здоровым пародонтом, 29 (24%) человек с гингивитом, 167 (26%) больных ХП: у 28 (20%) человек с ХПЛ, 72 (25%) – с ХПС и 67 (30%) – с ХПТ.

Таблица 9 – Частота выявления ДНК исследуемых видов микробиоты в области зубодесневой борозды, n(%).

Переменная \ Группа		Контрольная N=151	Гингивит N=122	ХП N=654	ХПЛ N=138	ХПС N=289	ХПТ N=227	χ^2	η	p
HSV1	+	5(3,3)	27(22,1)	148(22,6)	21(15,2)	52(18,0)	75(33,0)	54,2	5	0,00
	-	146(96,7)	95(77,9)	506(77,4)	117(84,8)	237(82,0)	152(67,0)			
HSV2	+	0 (0)	5 (4,1)	15(2,3)	0(0)	5(1,7)	10(4,4)	14,2	5	0,016
	-	151(100)	117(95,9)	639(97,7)	138(100)	284(98,3)	217(95,6)			
CMV	+	2(1,3)	9 (7,4)	65(9,9)	11(8,0)	24(8,3)	30(13,2)	17,4	5	0,004
	-	149 (98,7)	113(92,6)	589(90,4)	127(92,0)	265(91,7)	197(86,8)			
EBV	+	3(2,0)	29(24,0)	167(25,5)	28(20,3)	72(24,9)	67(29,5)	34,7	5	0,000
	-	148(98,0)	93(76,0)	487(74,5)	110(79,7)	217(33,1)	160(70,5)			
<i>P. intermedia</i>	+	1(0,7)	26(21,3)	287(43,9)	42(30,4)	127(43,9)	118(52,0)	140,1	5	0,000
	-	150(99,3)	96(78,7)	367(56,1)	96(69,6)	162(56,1)	109(48,0)			
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	+	8(5,3)	66(54,1)	240(36,7)	40(29,0)	106(36,7)	94(41,4)	85,5	5	0,000
	-	143(94,7)	56(45,9)	414(63,3)	98(71)	183(63,3)	133(58,6)			
<i>T. denticola</i>	+	6(4,0)	54(44,3)	325(49,7)	58(42,0)	151(52,2)	116(51,1)	119	5	0,000
	-	145(96,0)	68(55,7)	329(50,3)	80(58,0)	138(47,8)	111(48,9)			
<i>T. forsythia</i>	+	4(2,6)	82(67,2)	403(61,6)	65(47,1)	186(64,4)	152(67,0)	213	5	0,000
	-	147(97,4)	40(32,8)	251(38,4)	73(52,9)	103(35,6)	75(33,0)			
<i>P. gingivalis</i>	+	0(0)	35(28,7)	378(57,8)	64(46,4)	171(59,2)	143(63,0)	215	5	0,000
	-	151(100)	87(71,3)	276(42,2)	74(53,6)	118(40,8)	84(37,0)			

Итак, у 3% людей со здоровым пародонтом была выявлена ДНК ГВ, кроме HSV2. У больных с воспалительными заболеваниями тканей пародонта чаще всего, в 22% - 25% случаев определили HSV1 и EBV, реже HSV2 – в 2% - 4% случаев и у 7% - 10% больных – ДНК CMV. Больше всего ГВ было выявлено в пародонтальных карманах больных ХПТ.

ДНК *P. intermedia* была выделена всего у 1 (0,7%) человека со здоровым пародонтом, у 26 (21%) человек с гингивитом и у 287 (44%) больных ХП: от 42 (30%) человек с ХПЛ до 127 (44%) больных ХПС и 118 (52%) человек с ХПТ. Разница статистически значимо достоверна между данными пациентов всех обследованных групп.

ДНК *A. actinomycetemcomitans* определена у 8 (5%) здоровых людей, 66 (54%) человек с гингивитом и 240 (37%) больных ХП. Следует отметить, что при гингивите частота выявления этого вида микробов была выше, чем у больных ХП всех степеней тяжести – 40 (29%), 106 (37%) и 91 (41%), соответственно, $p < 0,05$.

ДНК *T. denticola* выявили у 6 (4%) здоровых людей, 54 (44%) больных гингивитом и 325 (50%) больных ХП. Частота идентификации *T. denticola* у 58 (42%) больных ХПЛ не отличалась от таковой у пациентов с гингивитом, но была меньше, чем у больных ХПС – 151 (52%) и ХПТ – 116 (51%) при $p < 0,05$.

ДНК *T. forsythia* идентифицировали у 4 (3%) человек из контрольной группы, 82 (67%) человек с гингивитом и 403 (62%) больных ХП. Только у больных ХПЛ частота выявления *T. forsythia* – 65 (47%) – была статистически достоверно ниже, чем у больных гингивитом. У больных ХПС и ХПТ *T. forsythia* встречалась с такой же частотой, как и у больных гингивитом – 186 (64%) и 152 (67%), соответственно.

Ни у одного человека со здоровым пародонтом не была выявлена ДНК *P. gingivalis*. Этот вид микробов был выявлен у 35 (29%) человек с гингивитом и в 2 раза чаще – 378 (58%) больных ХП: 64 (46%) человек с ХПЛ, 171 (59%) больного ХПС и 143 (63%) человек с ХПТ.

Таким образом, частота выявления изучаемых нами пародонтопатогенов у людей со здоровым пародонтом не превысила 5%. У больных гингивитом чаще всего (в 67% случаев) выявлена *T. forsythia*, реже всего *P. intermedia* (21%) и *P. gingivalis* (29%). С высокой частотой определяли *T. denticola* (44%) и *A. actinomycetemcomitans* (54%). У больных ХП с наибольшей частотой выявляли *T. forsythia* (62%) и *P. gingivalis* (58%), с высокой частотой - *T. denticola* (50%) и *P. intermedia* (44%) и с меньшей частотой – *A. actinomycetemcomitans* (37%).

Результаты оценки возможного наличия ассоциаций между ГВ и пародонтопатогенов при воспалительных заболеваниях полости рта мы представили в виде таблиц сопряженности различных видов ГВ и пародонтопатогенов, а также в виде диаграмм, отражающих возможные варианты ассоциаций микробов.

Из таблицы 10 видно, что ни у одного человека со здоровым пародонтом в области зубодесневой борозды не были выявлены одновременно ДНК HSV1 и *P. gingivalis*, хотя у 5 (3%) человек были выявлены HSV1, *P. gingivalis* у здоровых людей не встречались.

У 15 (12%) больных гингивитом одновременно были выявлены HSV1 и *P. gingivalis*, у 12 (10%) человек определена только ДНК HSV1, у 20 (16%) человек – только *P. gingivalis*, у 75 (62%) не были выявлены ни HSV 1, ни *P. gingivalis*. Следовательно, можно утверждать, что существует корреляционная зависимость между HSV1 и *P. gingivalis* у больных с гингивитом.

У 103 (16%) человек с ХП были выявлены HSV1 и *P. gingivalis*, у 45 (7%) – только HSV1, у 275 (42%) – *P. gingivalis* и у 231 (35%) не было идентифицировано ни одного из этих видов микробов. При этом у 10 (7%) пациентов с ХПЛ были определены HSV1 и *P. gingivalis*, у 11 (8%) только HSV1, 54 (39%) – только *P. gingivalis* и у 63 (46%) не выявлены ни HSV1, ни *P. gingivalis* ($p=0,901$). Однако у 38 (13%) больных ХПС и 55 (24%) больных ХПТ были определены и HSV1, и *P. gingivalis* одновременно; у 14 (5%) больных ХПС и 20 (9%) больных ХПТ выявлены только HSV1; 133 (46%)

человек с ХПС и 88 (39%) человек с ХПТ выявлена ДНК *P. gingivalis*; у 104 (36%) больных ХПС и 64 (28%) – ХПТ не выявлены ни HSV1, ни *P. gingivalis* ($p=0,024$).

Таблица 10 – Частота выявления HSV1 и *P. gingivalis* (n,%)

Группа	Вид	HSV1				χ^2	p
	Pg	+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	0	0	0,03	0,8532
	-	5	3,3	146	96,7		
гингивит	+	15	12,3	20	16,4	12,23	0,0005*
	-	12	9,8	75	61,5		
ХПЛ	+	10	7,2	54	39,1	0,02	0,9013
	-	11	8	63	45,7		
ХПС	+	38	13,2	133	46	5,08	0,0240*
	-	14	4,8	104	36		
ХПТ	+	55	24,2	88	38,8	5,13	0,0235*
	-	20	8,8	64	28,2		
ХП	+	103	15,7	275	42	10,91	0,0010*
	-	45	6,9	231	35,3		

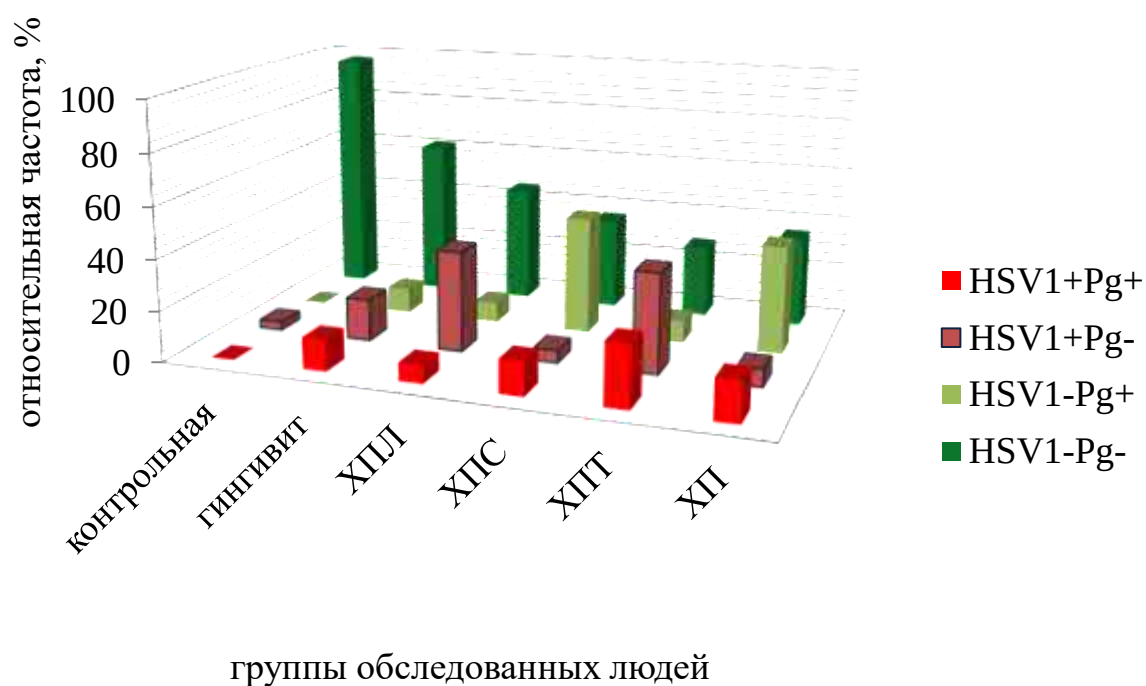


Рисунок 1 – Ассоциации HSV1 и *P. gingivalis* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Следует отметить, что при ХП (Рисунок 1) отмечено увеличение количества людей в 1,8 раза в зависимости от степени тяжести пародонтита ($\chi^2 = 13,4$, $p=0,001$), у которых одновременно определяли HSV1 и *P. gingivalis*. Но у больных ХПС статистически достоверно чаще в 1,2 раза определяли *P. gingivalis* вне ассоциации с HSV1, но только HSV1 в 1,8 реже, чем у больных ХПЛ и ХПТ ($\chi^2 = 25,9$, $p=0,000$).

Таким образом, у пациентов с гингивитом и ХП (кроме больных ХПЛ) выявлены ассоциации HSV1 и *P. gingivalis*.

Из таблицы 11 видно, что, несмотря на сравнительно высокую относительную частоту одновременного выявления HSV1 и *T. forsythia* у обследованных больных гингивитом (13%) и ХП (от 7% до 22%) статистически достоверной зависимости между ними в пределах каждой из этих групп не выявлено. Однако отмечено, что при ХП увеличивалось в 1,6 – 1,9 раза число людей, у которых обнаруживали одновременно HSV1 и *T. forsythia* в зависимости от степени тяжести пародонтита. В тоже время у больных ХПС определяли в 1,8 раз реже только HSV1, чем у больных ХПЛ и в 2,6 раза, чем у больных ХПТ (Рисунок 2).

Таблица 11 – Частота выявления HSV1 и *T. forsythia* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	HSV1				χ^2	p
	Tf	+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	4	2,6	0,14	0,7076
	-	5	3,3	142	94,0		
гингивит	+	16	13,1	66	54,1	1,00	0,3184
	-	11	9,0	29	23,8		
ХПЛ	+	10	7,2	55	39,9	0,03	0,8526
	-	11	8,0	62	44,9		
ХПС	+	39	13,5	147	50,9	3,13	0,0769
	-	13	4,5	90	31,1		
ХПТ	+	49	21,6	103	45,4	0,13	0,7143
	-	26	11,5	49	21,6		
ХП	+	98	15,0	305	46,6	1,71	0,1912
	-	50	7,6	201	30,7		

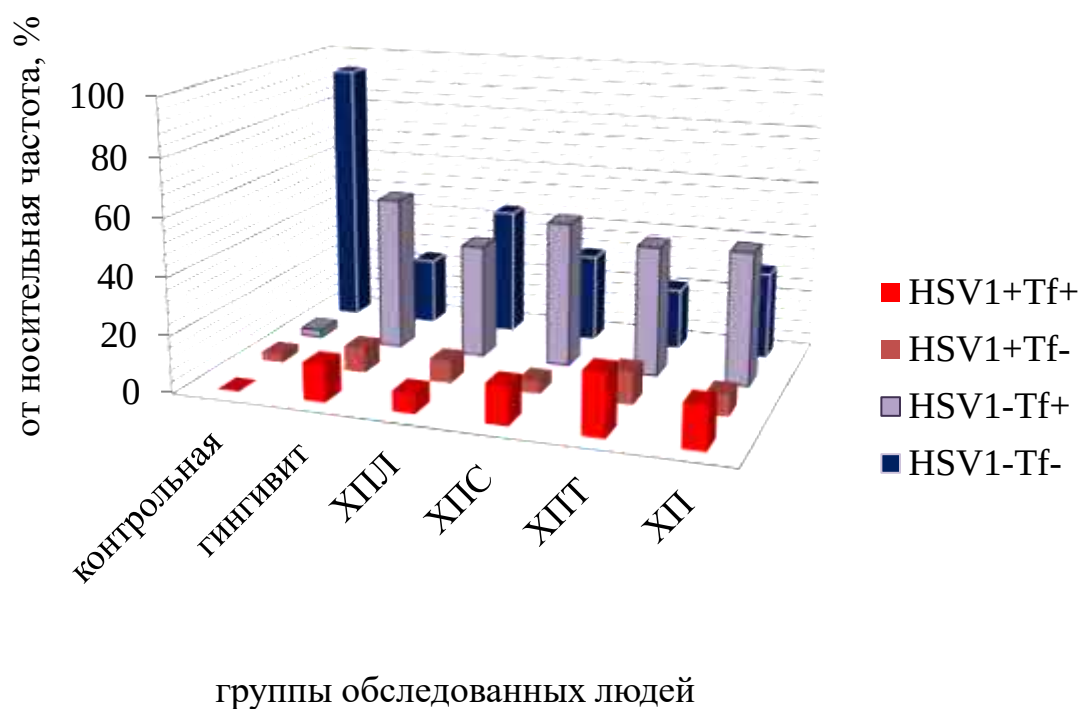


Рисунок 2 – Ассоциации HSV1 и *T. forsythia* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Такая же тенденция отмечена для совместной экспрессии HSV1 и *T. denticola* (Таблица 12). Тем не менее, у 17 (15%) больных гингивитом выявлены HSV1 и *T. denticola*, у 10 (8%) – только HSV1, 37 (30%) – *T. denticola* и у 58 (47%) человек эти виды микробов не выявлены. Следовательно, в участках с воспалительными процессами у больных гингивитом ассоциации HSV1 и *T. denticola* встречались в 1,8 раза чаще, чем только HSV1, но в 2 раза реже, чем только *T. denticola*, $p=0,027$. У больных ХПТ (Рисунок 3) в 2,3 раза чаще определяли HSV1 вне ассоциации с *T. denticola*, чем у пациентов с ХПС и в 2,1 раза, чем у людей с ХПЛ ($\chi^2 = 13,0$, $p=0,002$). В группе пациентов с ХПС в 1,4 раза чаще выявляли только *T. denticola*, чем у больных ХПЛ и в 1,2 раза, чем у людей с ХПТ ($\chi^2 = 17,4$, $p=0,000$).

Таблица 12 – Частота выявления HSV1 и *T. denticola* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	HSV1				χ^2	p
		+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	6	4,0	0,21	0,6494
	-	5	3,3	140	92,7		
гингивит	+	17	14,8	38	30,3	4,92	0,0270*
	-	10	8,2	57	47,5		
ХПЛ	+	9	6,5	49	35,5	3,16	0,0754
	-	12	8,7	68	49,3		
ХПС	+	29	10,0	132	42,2	0,31	0,5747
	-	23	8,0	115	39,8		
ХПТ	+	34	15,0	82	36,1	1,49	0,2220
	-	41	18,1	70	30,8		
ХП	+	72	11,0	253	38,7	0,08	0,7724
	-	76	11,6	253	38,7		

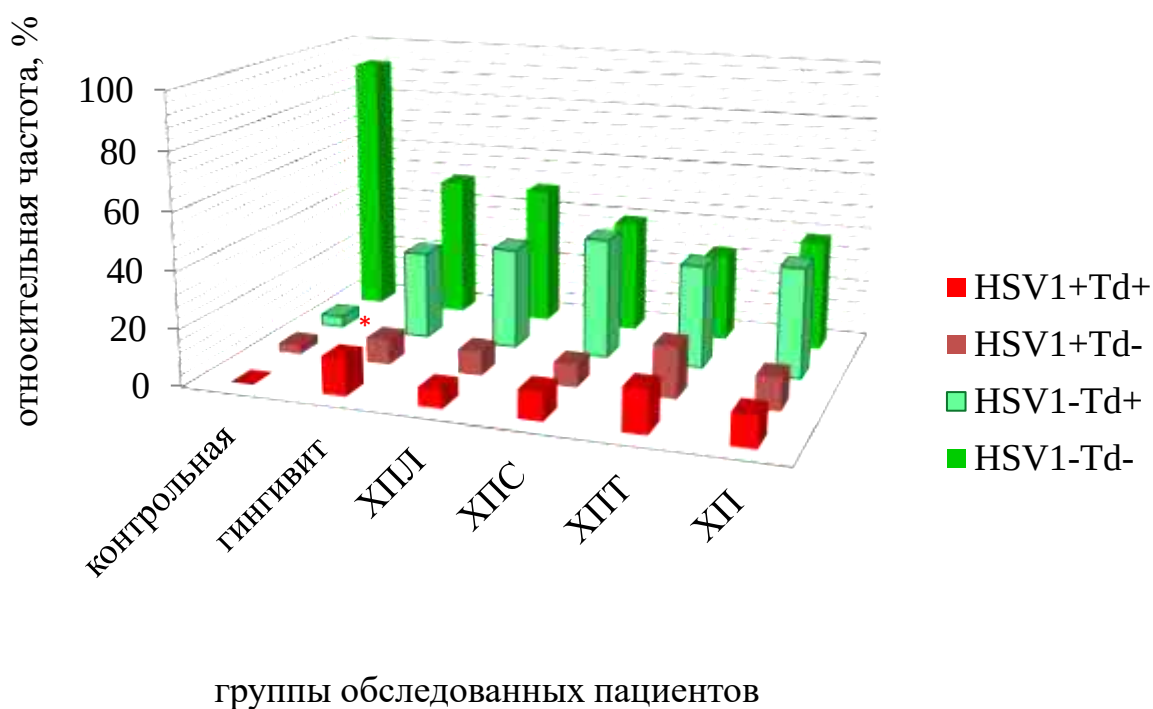


Рисунок 3 – Ассоциации HSV1 и *T. denticola* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таким образом, ассоциации между HSV1 и *T. denticola* наблюдались у больных гингивитом людей, но не у больных ХП.

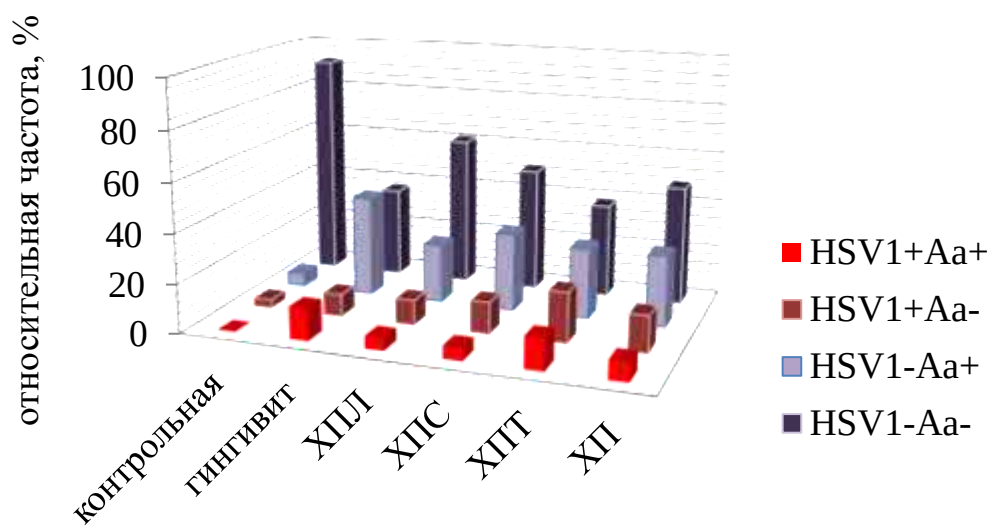
Относительная частота выявления HSV1 и *A. actinomycetemcomitans* одновременно в одном участке зубодесневой борозды была в 1,7 раза выше у

больных гингивитом (13%), чем у пациентов с ХП (8%). Тем не менее, корреляционных связей между этими видами микробов не выявлено ни у больных гингивитом, ни у больных ХП как в целом, так и при различных степенях тяжести заболевания (Таблица 13). Однако, в зависимости от степени тяжести пародонтита наблюдался статистически достоверный рост в 2 раза количества людей, у которых в содержимом пародонтальных карманов выявляли как одновременно HSV1 и *A. actinomycetemcomitans* ($\chi^2 = 30,5$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 2$), так и только HSV1 ($\chi^2 = 7,1$, $p = 0,028$, $\eta^2 = 2$). В тоже время частота выявления *A. actinomycetemcomitans* без HSV1 была выше в 3 раза у больных ХПС, чем у пациентов с ХПЛ и в 1,4 раза, чем у больных ХПТ (Рисунок 4).

Относительная частота выявления HSV1 и *P. intermedia* у больных гингивитом и ХПЛ была в 3 раза меньше частоты определения только HSV1 (Таблица 14). Она была одинаковой у больных ХП (в том числе у пациентов с ХПС и ХПТ), а частота выявления только *P. intermedia* была выше в 7 раз при ХПЛ, 4 раза при ХПС и в 2 раза при ХПТ (в целом при ХП в 3 раза выше), чем одновременно с HSV1 (Рисунок 5).

Таблица 13 – Частота выявления HSV1 и *A. actinomycetemcomitans* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	HSV1				χ^2	p
	Аа	+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	8	5,3	0,29	0,5907
	-	5	3,3	138	91,4		
гингивит	+	16	13,1	50	41,0	0,37	0,5420
	-	11	9,0	45	36,9		
ХПЛ	+	7	5,1	33	23,9	0,23	0,6334
	-	14	10,1	84	60,9		
ХПС	+	15	5,2	91	31,5	1,67	0,1956
	-	37	12,8	146	50,5		
ХПТ	+	29	12,8	65	28,6	0,346	0,556
	-	46	20,3	87	38,3		
ХП	+	51	7,8	189	28,9	0,41	0,5208
	-	97	14,8	317	48,5		



группы обследованных пациентов

Рисунок 4 – Ассоциации HSV1 и *A. actinomycetemcomitans* у людей со здоровым пародонтом и больных различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таблица 14 – Частота выявления HSV1 и *P. intermedia* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	HSV1				χ^2	p
		+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	1	0,7	0,01	0,9347
	-	5	3,3	145	96,0		
гингивит	+	6	5,2	20	17,4	0,00	0,9562
	-	21	18,3	68	76,5		
ХПЛ	+	5	3,6	37	26,8	0,51	0,4736
	-	16	11,6	80	58,0		
ХПС	+	24	8,3	103	35,6	0,13	0,7230
	-	28	9,7	134	46,4		
ХПТ	+	38	16,7	80	35,2	0,08	0,7810
	-	37	16,3	72	31,7		
ХП	+	67	10,2	220	33,6	0,15	0,6990
	-	81	12,4	286	43,7		

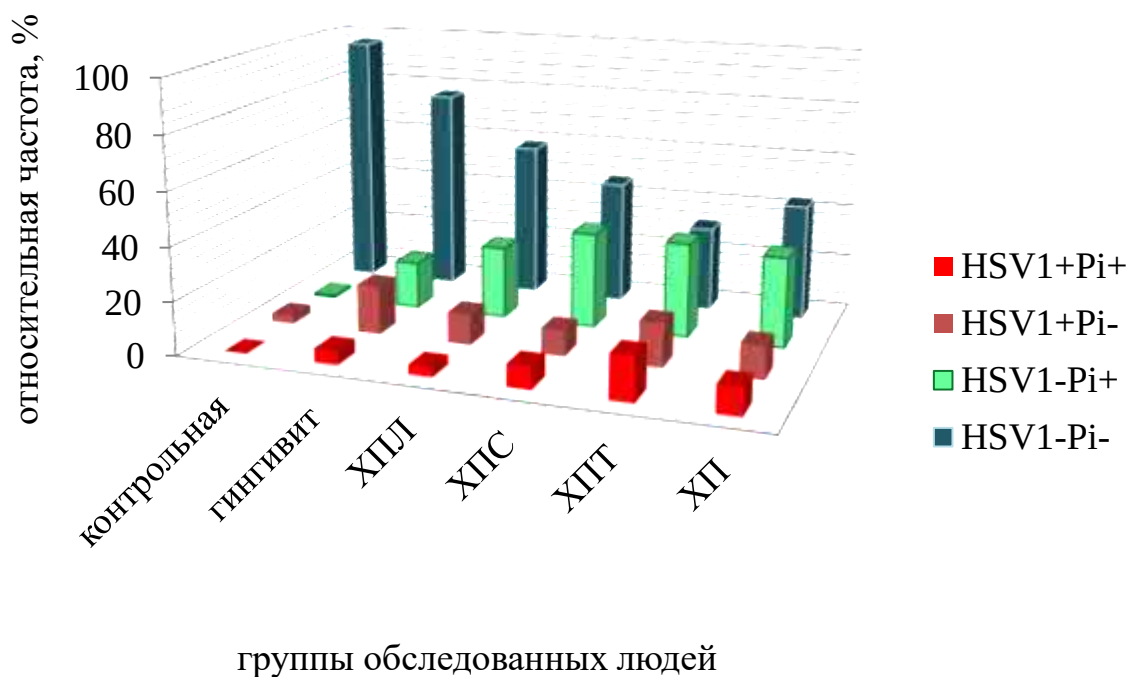


Рисунок 5 – Ассоциации HSV1 и *P. intermedia* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таким образом, ассоциативных связей между частотой одновременного появления HSV1 и *P. intermedia* не выявлено, хотя наблюдается обратная корреляция относительной частоты встречаемости *P. intermedia* в зависимости от степени тяжести пародонтита ($\chi^2=17$, $p=0,000$, $\eta=2$).

Статистически достоверную взаимосвязь HSV2 и *P. gingivalis* мы выявили у пациентов с гингивитом и ХП в целом, хотя при анализе с учетом степени тяжести заболевания она оказалась не достоверной (Таблица 15, Рисунок 6).

Ассоциации между HSV2 и *T. forsythia* (Таблица 16, Рисунок 7), HSV2 и *T. denticola* (Таблица 17, Рисунок 8), HSV2 и *P. intermedia* (Таблица 18, Рисунок 9) не обнаружено из-за низкой частоты выявления HSV2.

Вместе с тем выявлена коэкспрессия HSV2 и *A. actinomycetemcomitans* у больных гингивитом при $p=0,0036$, ХПТ ($p=0,0014$) и в целом у больных ХП ($p=0,0029$). Кроме этого, отмечена статистически достоверная разница в

частоте встречаемости HSV2 и *A. actinomycetemcomitans* у больных с различной степенью тяжести ХП (Таблица 19, Рисунок 10).

Таблица 15 – Частота выявления HSV2 и *P. gingivalis* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	HSV2				χ^2	p
	Pg	+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	0	0	0,01	0,9347
	-	0	0	151	100,0		
гингивит	+	3	2,5	32	26,7	7,65	0,0037*
	-	0	0	87	71,3		
ХПЛ	+	0	0	64	46,4	0,87	0,3506
	-	0	0	74	53,6		
ХПС	+	5	1,7	166	57,4	3,51	0,0610
	-	0	0	118	40,8		
ХПТ	+	8	3,5	135	59,9	1,3	0,2547
	-	2	0,9	82	36,1		
ХП	+	13	2,0	365	55,8	5,25	0,022*
	-	2	0,3	274	41,9		

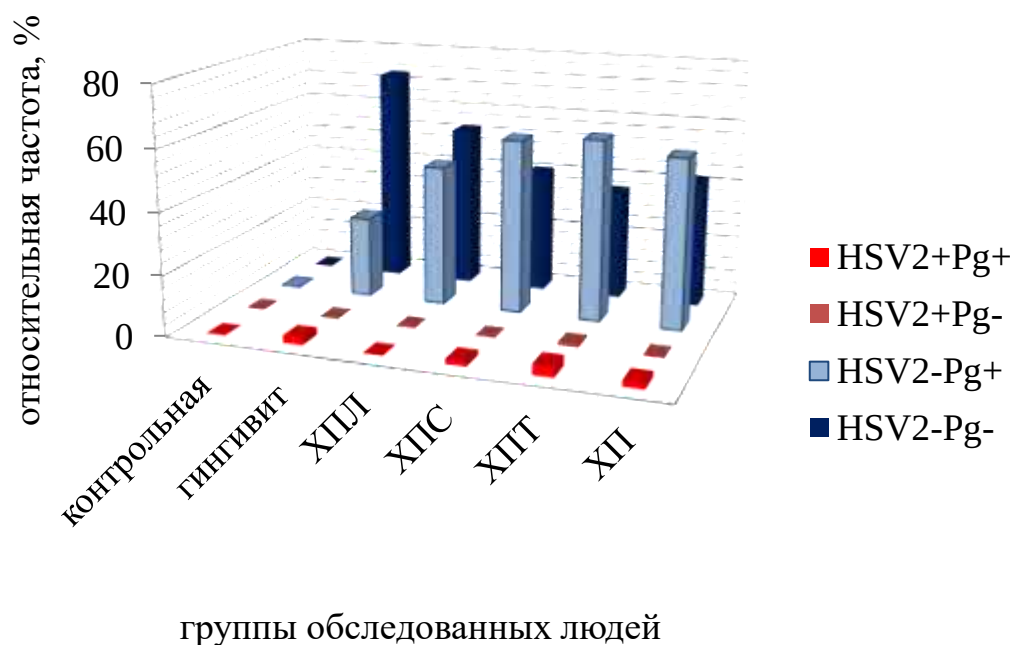


Рисунок 6 – Ассоциации HSV2 и *P. gingivalis* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таблица 16 – Частота выявления HSV2 и *T. forsythia* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	HSV2				χ^2	p
		+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	4	2,6	0,03	0,8685
	-	0	0	147	97,4		
гингивит	+	5	4,1	77	63,1	2,54	0,1108
	-	0	0	40	32,8		
ХПЛ	+	0	0	65	47,1	0,9	0,3436
	-	0	0	73	52,9		
ХПС	+	4	1,4	182	63,0	0,54	0,4614
	-	1	0,3	102	35,3		
ХПТ	+	8	3,5	144	63,4	0,8	0,3699
	-	2	0,9	73	32,2		
ХП	+	12	1,8	391	59,8	2,19	0,1387
	-	3	0,5	248	37,9		

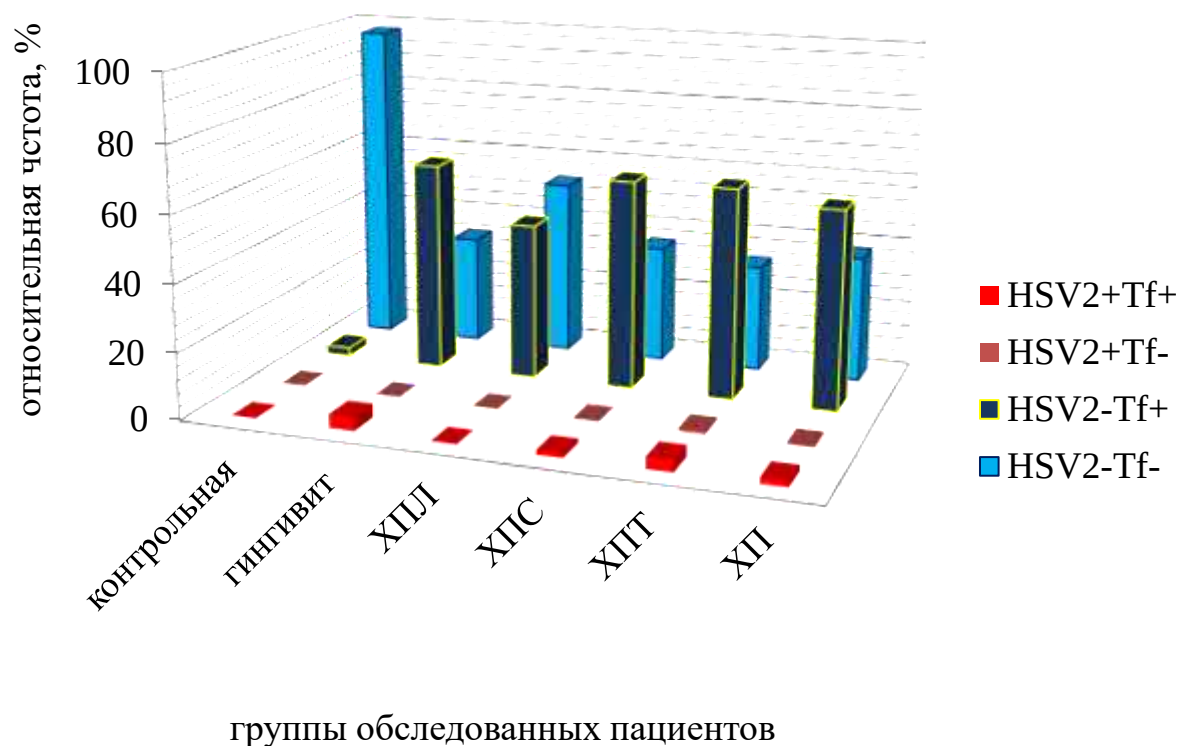


Рисунок 7 – Ассоциации HSV2 и *T. forsythia* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таблица 17 – Частота выявления HSV2 и *T. denticola* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	HSV2				χ^2	p
	Td	+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	6	4,0	0,04	0,8383
	-	0	0	145	96,0		
гингивит	+	3	4,1	51	41,8	0,52	0,4694
	-	2	1,6	68	54,1		
ХПЛ	+	0	0	58	42,0	0,73	0,3928
	-	0	0	80	58,0		
ХПС	+	3	1,0	148	51,2	0,12	0,7263
	-	2	0,7	136	47,1		
ХПТ	+	6	2,6	110	48,5	0,33	0,5648
	-	4	1,8	107	47,1		
ХП	+	9	1,4	316	48,3	0,65	0,4193
	-	6	0,9	323	49,4		

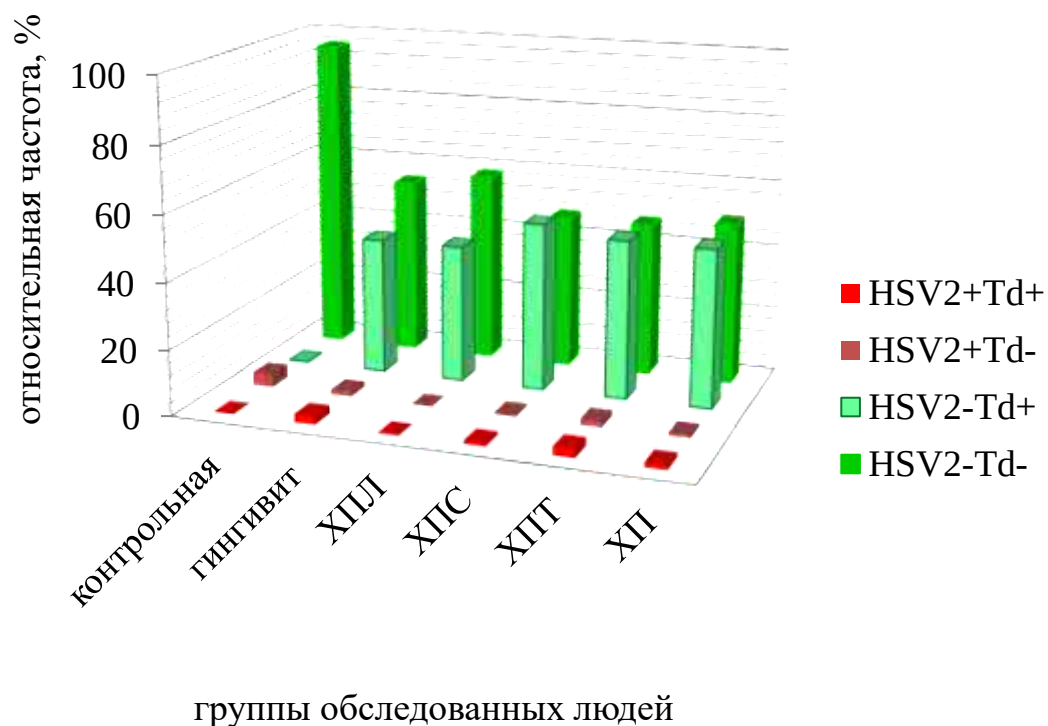


Рисунок 8 – Ассоциации HSV2 и *T. denticola* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таблица 18 – Частота выявления HSV2 и *P. intermedia* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	HSV2				χ^2	p
	Pi	+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	1	0,7	0,01	0,9347
	-	0	0	150	99,3		
гингивит	+	0	0	26	21,3	1,41	0,2347
	-	5	4,1	91	74,6		
ХПЛ	+	0	0	42	30,4	0,44	0,5068
	-	0	0	96	69,6		
ХПС	+	4	1,4	123	42,6	2,69	0,1013
	-	1	1,8	114	50,2		
ХПТ	+	4	1,8	114	50,2	0,60	0,4379
	-	6	2,6	103	45,4		
ХП	+	8	1,2	279	42,7	0,56	0,4556
	-	7	1,1	360	55,0		



Рисунок 9 – Ассоциации HSV2 и *P. intermedia* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таблица 19 – Частота выявления HSV2 и *A. actinomycetemcomitans* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	HSV2				χ^2	p
		+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	8	5,3	0,01	0,9347
	-	0	0	143	94,7		
гингивит	+	5	4,1	61	50,0	4,42	0,00355*
	-	0	0,8	56	45,9		
ХПЛ	+	0	0	40	29,0	0,41	0,5235
	-	0	0	98	71,0		
ХПС	+	2	0,7	104	36,0	0,02	0,8764
	-	3	1,0	180	62,3		
ХПТ	+	9	4,0	85	37,4	10,18	0,0014*
	-	1	0,9	132	58,1		
ХП	+	11	1,7	229	35,0	8,87	0,0029*
	-	4	0,6	410	62,7		

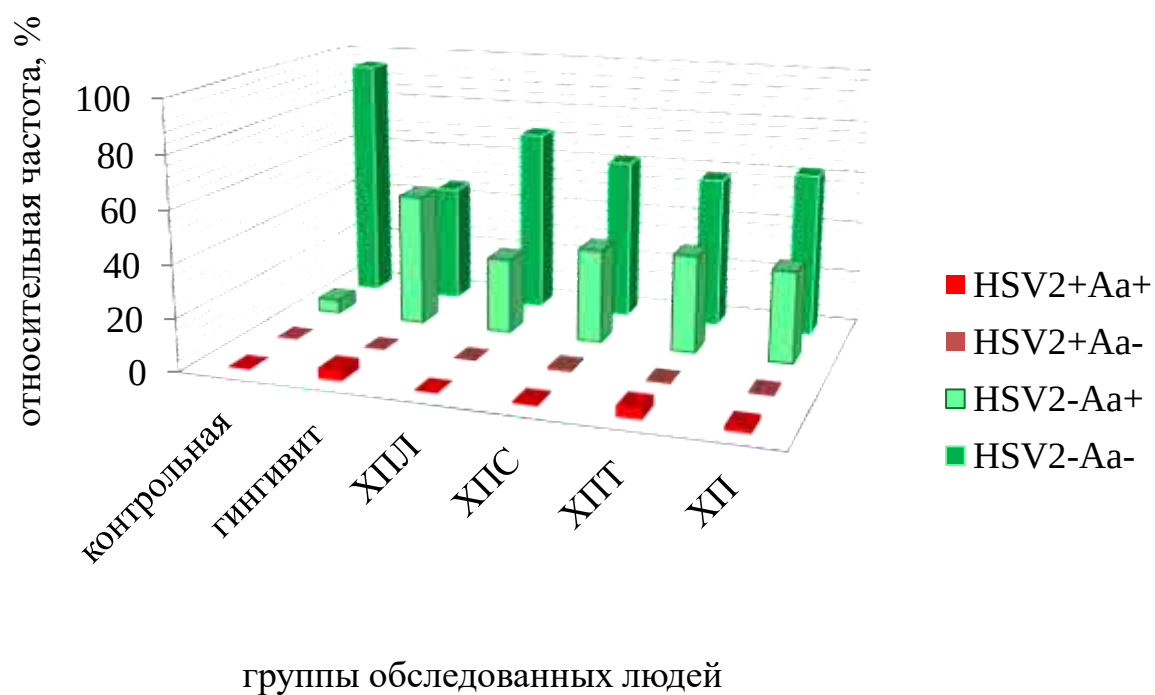


Рисунок 10 – Ассоциации HSV2 и *A. actinomycetemcomitans* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Анализ ассоциаций CMV и *P. gingivalis* у больных гингивитом показал, что у 6 (5%) человек были выявлены одновременно эти виды микробов, у 3 (3%) человек только CMV, но не *P. gingivalis*, у 29 (24%) человек – *P. gingivalis*, но не CMV и у 83 (68%) не выявлены ни CMV, ни *P. gingivalis* при $p=0,011$ (Таблица 20). При ХП 53 (81%) пациента имели в содержимом пародонтального карманов ДНК CMV и *P. gingivalis*, 12 (2%) – только CMV, 325 (50%) – *P. gingivalis* и 83 (68%) человека не имели ни CMV, ни *P. gingivalis* ($p=0,000$). Следовательно, у больных ХП также наблюдалась корреляционная связь между CMV и *P. gingivalis*. Причем она прослеживалась у пациентов с ХПС и ХПТ, но не у больных ХПЛ (Рисунок 11).

Ассоциативных связей между CMV и *T. forsythia* в пределах любой из обследованных групп пациентов мы не выявили (Таблица 21). Тем не менее, количество людей, имеющих в содержимом пародонтальных карманов одновременно CMV и *T. forsythia* (Рисунок 12) у больных ХПТ было в 1,9 раз больше, чем у больных ХПС, число которых было в 2 раза больше, чем у больных ХПЛ ($\chi^2 = 17$, $p=0,000$, $\eta=2$).

Таблица 20 – Частота выявления CMV и *P. gingivalis* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	CMV				χ^2	p
	Pg	+	%	-	%		
контрольная	+	0	100	0	100	0,01	0,908
	-	2	1,3	149	98,7		
гингивит	+	6	4,5	30	24,6	6,45	0,011*
	-	3	2,5	83	68,0		
ХПЛ	+	8	5,8	56	40,6	3,34	0,068
	-	3	2,2	71	51,4		
ХПС	+	19	6,6	152	52,6	4,33	0,0374*
	-	5	1,7	113	39,1		
ХПТ	+	26	11,5	117	51,5	8,31	0,009*
	-	4	1,8	80	35,2		
ХП	+	53	8,1	325	49,7	16,68	0,000*
	-	12	1,8	83	68,0		

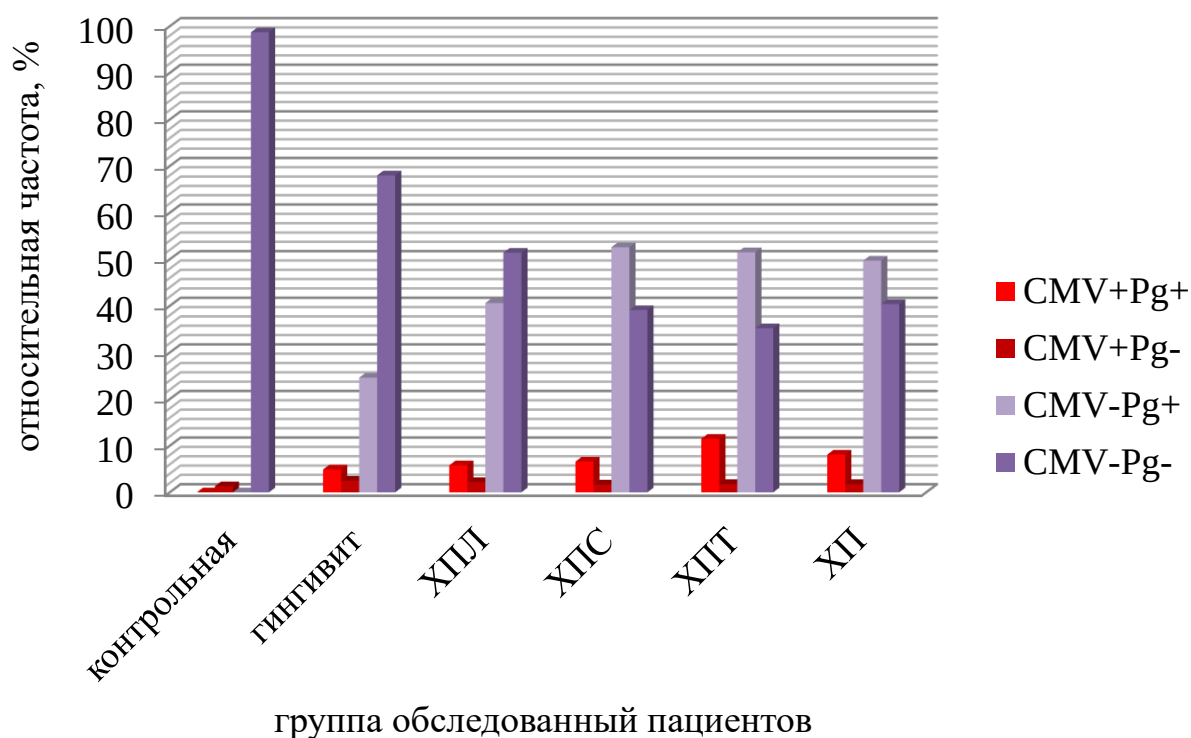


Рисунок 11 – Ассоциации CMV и *P. gingivalis* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таблица 21 – Частота выявления CMV и *T. forsythia* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	CMV				χ^2	p
		+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	4	2,6	0,06	0,8143
	-	2	1,3	145	96,0		
гингивит	+	6	4,9	76	62,3	0,11	0,9711
	-	3	2,5	37	30,3		
ХПЛ	+	4	2,9	61	44,2	0,55	0,4570
	-	7	5,1	66	47,8		
ХПС	+	17	5,9	169	58,5	0,48	0,4893
	-	7	2,4	96	33,2		
ХПТ	+	26	11,5	126	55,5	1,63	0,2010
	-	8	3,5	67	29,5		
ХП	+	47	7,2	356	54,4	1,38	0,2408
	-	22	3,4	229	35,0		



Рисунок 12 – Ассоциации CMV и *T. forsythia* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таблица 22 – Частота выявления CMV и *T. denticola* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	CMV				χ^2	p
		Td	+	%	-	%	
контрольная	+		1	0,7	5	3,3	11,25
	-		1	0,7	144	95,4	
гингивит	+		7	5,7	47	38,5	4,12
	-		2	1,6	66	54,1	
ХПЛ	+		5	3,6	53	38,4	0,06
	-		6	4,3	74	53,6	
ХПС	+		17	5,9	134	46,4	3,62
	-		7	2,4	131	45,3	
ХПТ	+		23	10,1	93	41,0	9,04
	-		7	3,1	104	45,8	
ХП	+		45	6,9	280	42,8	11,02
	-		20	3,1	309	47,2	

Наличие корреляционных связей между CMV и *T. denticola* (Таблица 22) было выявлено у больных гингивитом ($p=0,035$), ХПТ ($p=0,003$) и в целом при ХП ($p=0,0009$). Интересно отметить, что у 1(1%) человека со здоровым

пародонтом были выявлены CMV и *T. denticola* (Рисунок 13), еще у 1(1%) человека – только CMV, у 5 (3%) человек – *T. denticola*, но у 144 (95%) ДНК этих видов микробов не были выявлены.

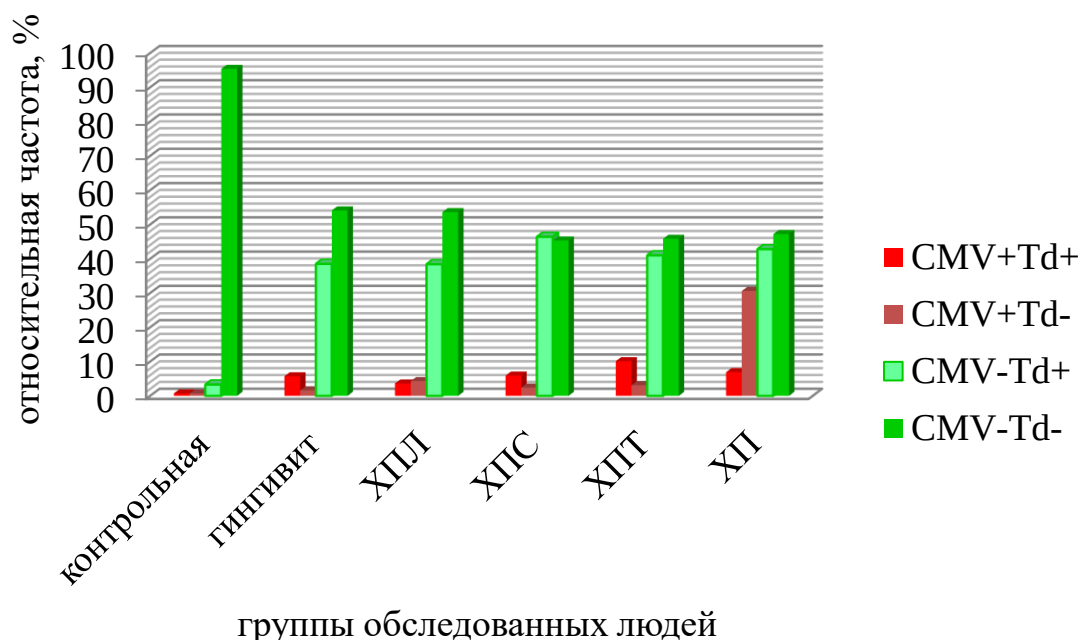


Рисунок 13 – Ассоциации CMV и *T. denticola* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Ассоциации между CMV и *A. actinomycetemcomitans* при воспалительных заболеваниях тканей пародонта не были выявлены (Рисунок 14). Тем не менее, у 1(1%) человека контрольной группы были выявлены ДНК CMV и *A. actinomycetemcomitans* одновременно (Таблица 23), еще у 1(1%) человека – только CMV, у 7 (5%) человек – *A. actinomycetemcomitans*, но у 142 (94%) не были выявлены ни ДНК CMV, ни *A. actinomycetemcomitans*. Кроме этого отмечено, что у больных ХПТ ДНК *A. actinomycetemcomitans* без CMV выявляли в 1,2 раза чаще, чем у больных ХПС, у которых ее определяли в 2,7 раза чаще, чем при ХПЛ ($\chi^2 = 22,2$, $p = 0,000$, $\eta = 2$).

Наличие ДНК CMV в области зубодесневой борозды у представителей всех обследованных групп не коррелировало с нахождением в тех же участках ДНК *P. intermedia* (Таблица 24, Рисунок 15).

Таблица 23 – Частота выявления CMV и *A. actinomycetemcomitans* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	CMV				χ^2	p
	Aa	+	%	-	%		
контрольная	+	1	0,7	7	4,6	8,07	0,0045
	-	1	0,7	142	94,0		
гингивит	+	6	4,9	60	49,2	0,62	0,4318
	-	3	2,5	53	43,4		
ХПЛ	+	4	2,9	36	26,1	0,32	0,5740
	-	7	5,1	91	65,9		
ХПС	+	9	3,1	97	33,6	0,01	0,9305
	-	15	5,2	81	35,7		
ХПТ	+	13	5,7	116	51,1	0,05	0,8184
	-	17	7,5	80	35,2		
ХП	+	26	4,0	214	32,7	0,34	0,5605
	-	39	6,0	375	57,3		

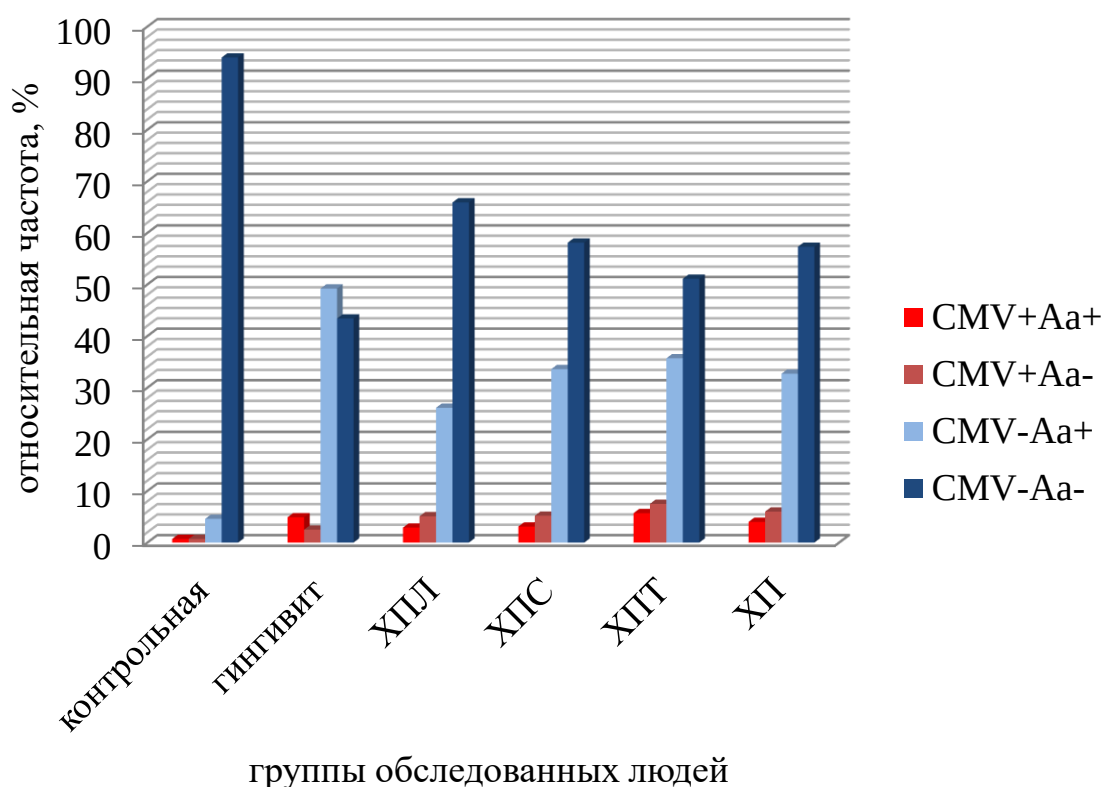


Рисунок 14 – Ассоциации CMV и *A. actinomycetemcomitans* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таблица 24 – Частота выявления CMV и *P. intermedia* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	CMV				χ^2	p
		Pi	+	%	-		
контрольная	+		0	0	1	0,01	0,9075
	-		2	1,3	22		
гингивит	+		4	3,3	91	3,10	0,0783
	-		5	4,1	147		
ХПЛ	+		4	2,9	38	0,20	0,6560
	-		7	5,1	89		
ХПС	+		9	3,1	147	0,44	0,5065
	-		5	1,7	113		
ХПТ	+		12	5,3	106	1,99	0,1585
	-		18	7,9	91		
ХП	+		25	3,8	262	0,86	0,3533
	-		40	6,1	327		

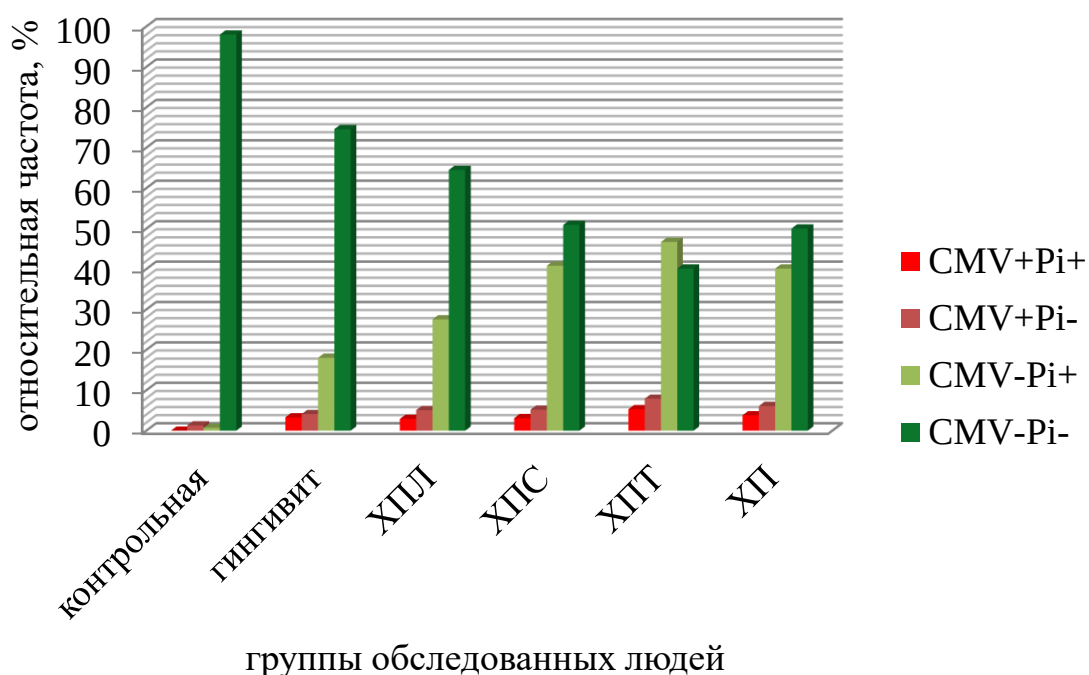


Рисунок 15 – Ассоциации CMV и *P. intermedia* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таким образом, у больных гингивитом и ХП (в том числе больных ХПС и ХПТ) выявлены статистически достоверно значимые корреляции между частотой определения в участках воспалительного повреждения ДНК CMV и

P. gingivalis. Кроме этого, у пациентов с гингивитом, ХП (в основном за счет больных ХПТ) выявлены ассоциации CMV и *T. denticola*.

Корреляционных связей между EBV и *P. gingivalis* не выявлено (Таблица 25). Хотя установлено (Рисунок 16), что одновременно эти виды микробов идентифицировали у больных ХПС и ХПТ в 3,8 раза чаще, чем у пациентов с ХПЛ ($\chi^2 = 7,29$, $p = 0,026$, $\eta^2 = 2$).

Таблица 25 – Частота выявления EBV и *P. gingivalis* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	EBV				χ^2	p
	Pg	+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	0	0	0,02	0,8868
	-	3	2,0	148	98,0		
гингивит	+	11	9,0	25	20,5	1,3	0,2547
	-	18	14,8	68	55,7		
ХПЛ	+	12	4,3	52	37,7	0,55	0,4570
	-	16	8,7	58	42,0		
ХПС	+	45	15,6	126	43,6	0,44	0,5070
	-	27	9,3	91	31,5		
ХПТ	+	46	20,3	97	42,7	1,31	0,2530
	-	21	9,3	63	27,8		
ХП	+	103	15,8	275	42,0	1,38	0,2396
	-	64	9,8	212	32,4		

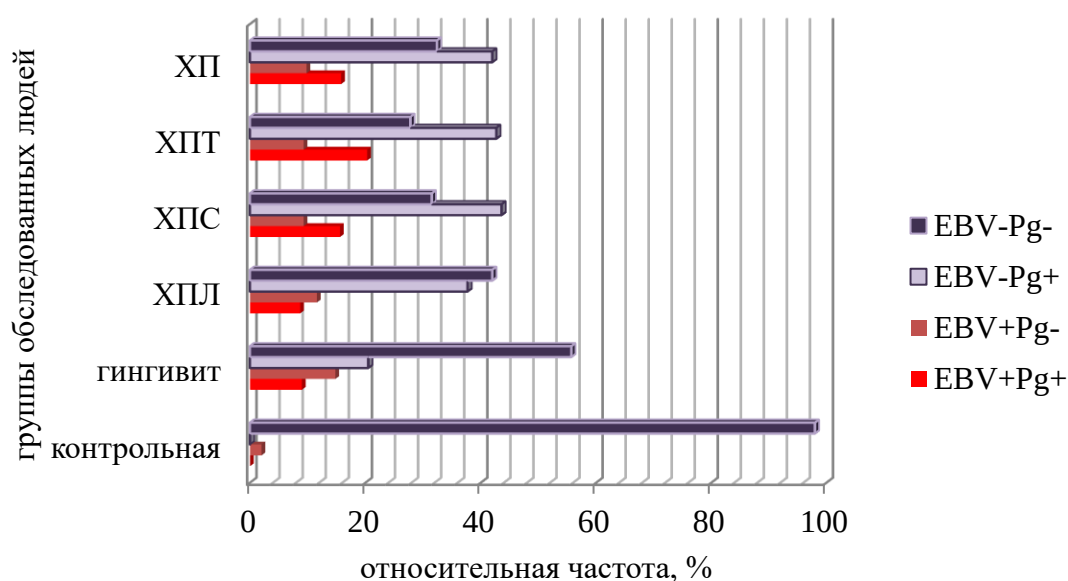


Рисунок 16 – Ассоциации EBV и *P. gingivalis* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Зависимости между частотой выявления EBV и *T. forsythia* не выявлено (Таблица 26, Рисунок 17).

Таблица 26 – Частота выявления EBV и *T. forsythia* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	EBV				χ^2	p
	Tf	+	%	-	%		
контрольная	+	0	0	4	2,6	0,08	0,7729
	-	3	2,0	144	95,4		
гингивит	+	21	17,2	61	50,0	0,47	0,4944
	-	8	6,6	32	26,2		
ХПЛ	+	15	10,9	50	36,2	0,59	0,4424
	-	13	9,4	60	43,5		
ХПС	+	40	13,8	146	50,5	1,96	0,1610
	-	32	11,1	71	24,6		
ХПТ	+	44	19,4	108	47,6	2,3	0,1298
	-	23	10,1	52	22,9		
ХП	+	99	15,1	304	46,7	0,52	0,4713
	-	68	10,4	183	28,0		

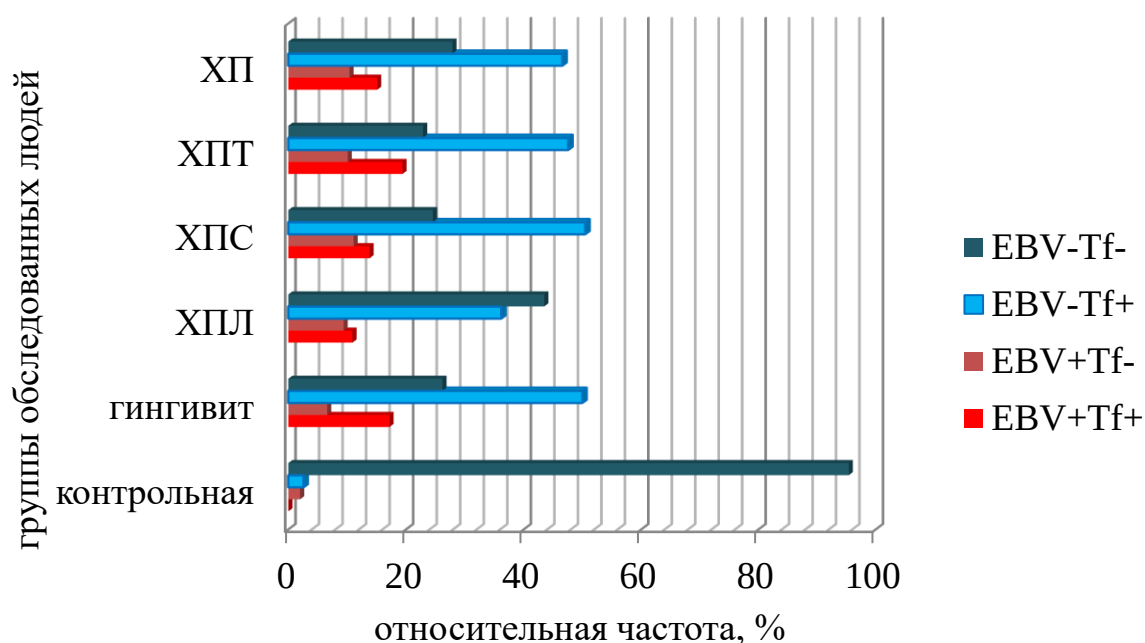


Рисунок 17 – Ассоциации EBV и *T. forsythia* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Ассоциаций между частотой выявления EBV и *T. denticola* у субъектов всех обследованных групп также не выявлено (Таблица 27). Тем не менее,

установлено увеличение числа людей с ХПС и ХПТ, у которых одновременно определяли EBV и *T. denticola*, в 2 раза по сравнению с больными ХПЛ при $p=0,044$ (Рисунок 18).

Таблица 27 – Частота выявления EBV и *T. denticola* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	EBV				χ^2	p
		Td	+	%	-	%	
контрольная	+		0	0	6	4,0	0,11
	-		3	2,0	142	94,0	
гингивит	+		14	11,5	40	32,8	0,06
	-		15	12,3	53	43,4	
ХПЛ	+		10	7,2	48	34,8	0,25
	-		18	13,0	62	44,8	
ХПС	+		43	14,9	108	37,4	2,15
	-		29	10,0	109	37,7	
ХПТ	+		35	15,4	81	35,7	0,05
	-		32	14,1	79	34,8	
ХП	+		88	13,5	237	36,2	0,81
	-		79	12,1	250	38,2	

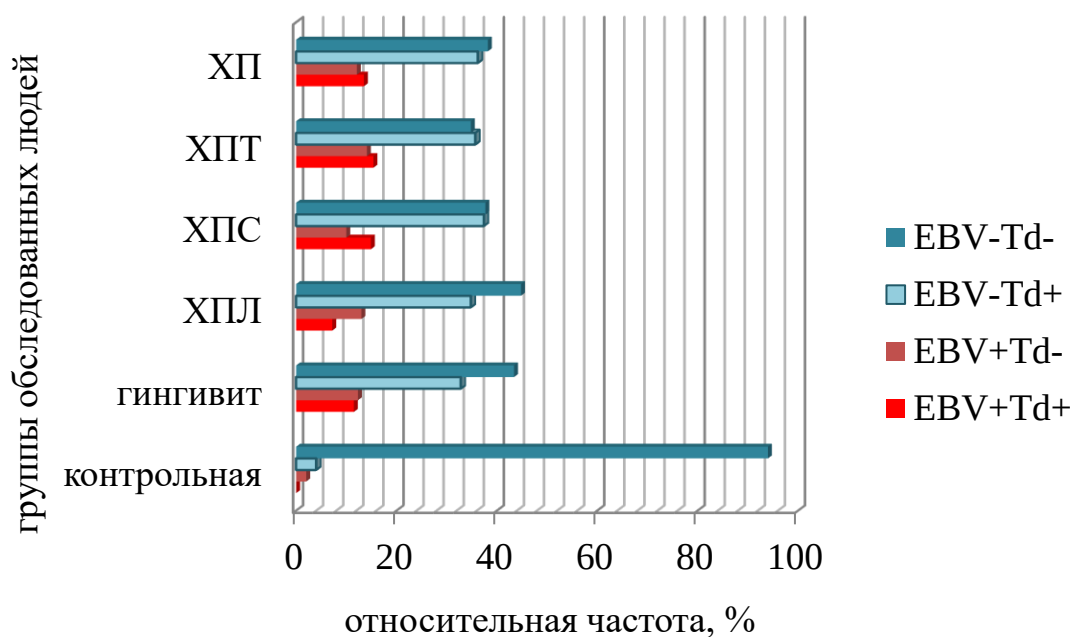


Рисунок 18 – Ассоциации EBV и *T. denticola* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Во всех группах пациентов с воспалительными заболеваниями полости рта были выявлены корреляционные связи между EBV и

A.actinomycetemcomitans (Таблица 28). С наибольшей относительной частотой (17%) одновременно эти виды микробов встречались у пациентов с гингивитом и ХПТ (Рисунок 19).

Таблица 28 – Частота выявления EBV и *A. actinomycetemcomitans* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	EBV				χ^2	p
		Aa	+	%	-	%	
контрольная	+		0	0	8	5,3	0,17
	-		3	2,0	140	92,7	
гингивит	+		21	17,2	45	36,9	5,14
	-		8	6,6	48	39,3	
ХПЛ	+		15	10,9	25	18,1	10,32
	-		13	9,4	85	61,6	
ХПС	+		40	13,8	66	22,8	14,71
	-		32	11,1	151	52,2	
ХПТ	+		39	17,2	55	24,2	11,09
	-		28	12,3	105	46,3	
ХП	+		94	14,4	116	22,3	37,05
	-		73	11,2	341	52,1	

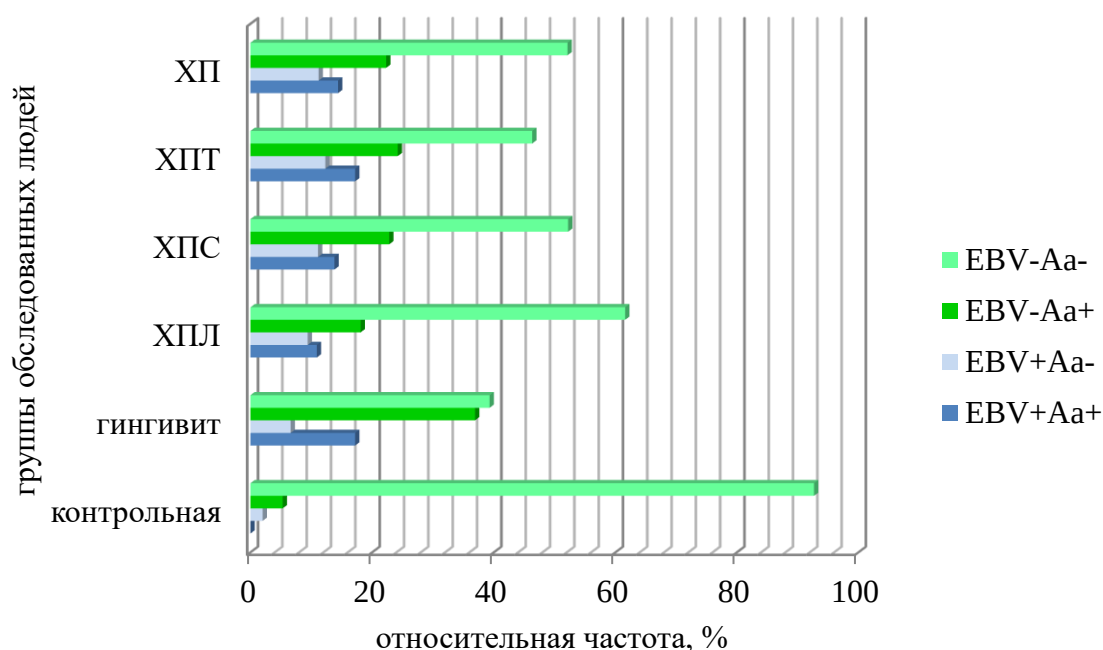


Рисунок 19 – Ассоциации EBV и *A. actinomycetemcomitans* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Из таблицы 29 следует, что существуют корреляционные связи между относительной частотой выявления EBV и *P. intermedia* у больных с

различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта. Различия в частоте встречаемости EBV и *P. intermedia* при различных степенях тяжести пародонтита незначительны (Рисунок 20).

Таблица 29 – Частота выявления EBV и *P. intermedia* у обследованных людей (n, %)

Группа	Вид	EBV				χ^2	p
		Pi	+	%	-		
контрольная	+		0	0	1	0,01	0,9075
	-		3	2,0	147		
гингивит	+		11	9,0	15	6,27	0,0123*
	-		18	14,8	78		
ХПЛ	+		16	11,6	12	11,83	0,0006*
	-		26	18,8	84		
ХПС	+		41	14,2	31	6,58	0,0103*
	-		86	29,8	131		
ХПТ	+		35	15,4	83	6,06	0,014*
	-		32	14,1	35		
ХП	+		92	14,1	75	12,0	0,0005*
	-		195	29,8	293		

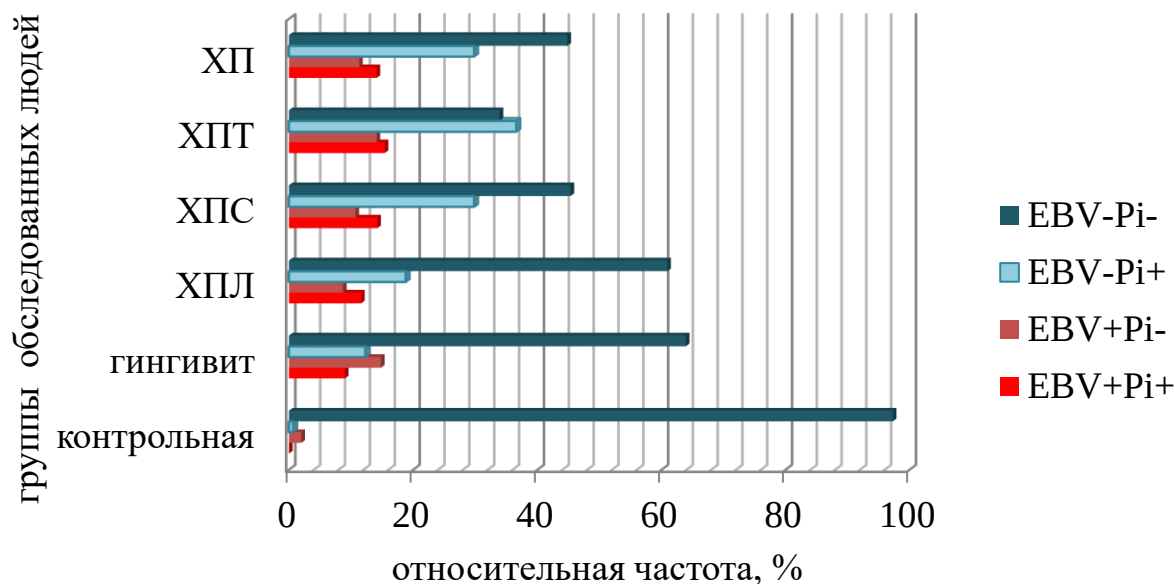


Рисунок 20 – Ассоциации EBV и *P. intermedia* у людей со здоровым пародонтом и больных с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таким образом, у больных с гингивитом и ХП всех степеней тяжести существуют ассоциативные связи между частотой встречаемости EBV и *A. actinomycetemcomitans*, а также между EBV и *P. intermedia*.

ГЛАВА 4

ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Иммунная реактивность организма определяет течение и исход процессов, индуцированных инфекционными агентами. Многочисленные экспериментальные и клинические вирусологические исследования указывают на огромную роль иммунной системы человека в активации ГВИ. С помощью методов лабораторной диагностики нами было установлено, что у большинства представителей с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта имелись маркеры ГВИ, свидетельствующие о различном течении инфекционного процесса.

4.1. Общая инфицированность и спектр специфических антител к вирусам семейства *Herpesviridae*

Для оценки общей инфицированности (ОИ) ГВ использовали результаты определения в сыворотках крови больных и здоровых людей антител к HSV1,2 типов, CMV и EBV. Наличие ОИ устанавливали при выявлении IgM и/или IgG (разной авидности), хотя бы к одному из этих возбудителей ГВИ (Таблица 30). Полученные данные свидетельствовали, что 127 (84%) людей со здоровым пародонтом имели высокоавидные IgG - антитела против HSV1 типов, 19 (11%) человек IgG - антитела к CMV и 86 (57%) – к EBV. Высокоавидные антитела IgG - класса против HSV1 типов выявлены у 108 (89%) больных гингивитом (относительно людей со здоровым пародонтом $p > 0,05$), у 15 (12%) человек – IgG-HSV2-антитела ($p < 0,05$), у 27 (22%) человек – предранние и поздние IgG-CMV-антитела ($p < 0,05$). Серопозитивными на наличие EBV были 97 (80%) человек с гингивитом, при этом у 13 (11%) человек были выявлены капсидные IgM-VCA-EBV-антитела, у 6 (5%) – антитела IgG-EA-EBV, у 83 (68%) – антитела класса IgG-VCA-EBV и у 95 (78%) человек - антитела класса IgG-EBNA-EBV. Частота выявления антител против этого типа вирусов была статистически достоверно выше, чем у здоровых людей.

Таблица 30 – Общая инфицированность и спектр специфических антител к вирусам герпеса

Группа Переменная		Контрольная N=151	Гингивит N=122	ХП N=654	ХПЛ N=138	ХПС N=289	ХПТ N=227	χ^2	η	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IgM-HSV1	+	0 (0)	0 (0)	7 (1,1)	0 (0)	3 (1,0)	4 (1,8)	5,99	5	0,307
	-	151 (100)	122 (100)	647 (98,9)	138 (100)	286 (99,0)	223 (98,2)			
IgG-HSV1	+	127 (84,1)	108 (88,5)	602 (92,1)*	115 (83,3)	268 (92,7)*	219 (97,5)*	15,9	5	0,007
	-	24 (15,9)	14 (31,5)	52 (7,9)	23 (26,7)	21 (7,3)**	8 (3,5)**			
Авидность -HSV1	B	127 (84,1)	108 (88,5)	593 (90,7)	115 (83,3)	263 (91,0)	215 (94,7)	17,6	5	0,004
	H	0 (0)	0 (0)	9 (1,4)	0 (0)	5 (1,7)	4 (1,8)			
HSV1 - серонегативные		24 (15,9)	14 (11,5)	45 (6,9)*	23 (16,7)	21 (7,3)*	8 (3,5)*	15,9	5	0,007
HSV1 - серопозитивные		127 (84,1)	108 (88,5)	609 (93,1)	115 (83,3)	268 (92,7)	219 (97,5)			
IgM-HSV2	+	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-		
	-	151 (100)	122 (100)	654 (100)	138 (100)	289 (100)	227 (100)			
IgG-HSV2	+	0 (0)	15 (12,3)*	59 (9,0)*	9 (6,5)*	22 (7,6)*	28 (12,3)*	20,4	5	0,004
	-	151 (100)	107 (87,7)	595 (91,0)	129 (93,5)	267 (92,4)	219 (87,7)			
Авидность -HSV2	B	0 (0)	15 (12,3)	59 (9,0)	9 (6,5)	22 (7,6)	28 (12,3)	-		
	H	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
HSV2 – серонегативные		151 (100)	107 (87,7)*	595 (91,0)*	129 (93,5)*	267 (92,4)*	199 (87,7)*	20,4	5	0,004
HSV2 - серопозитивные		0 (0)	15 (12,3)	59 (9,0)	9 (6,5)	22 (7,6)	28 (12,3)			

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IgM-CMV	+	0 (0)	0 (0)	23 (3,5)	0 (0)	5 (1,7)	18 (6,2)	121,0	5	0,000
	-	151 (100)	122 (100)	631 (96,5)	138 (100)	284 (98,3)	227 (100)			
IgG-CMV-IEA (предранние)	+	2 (1,3)	8 (6,6)*	118 (18,0)*	19 (13,8)*	49 (17,0)*	50 (22,0)*	41,9	5	0,000
	-	149 (98,7)	114 (93,4)	536(82,0)**	119 (86,2)	240 (83,0)**	177 (88,0)**			
IgG-CMV (поздние)	+	17 (11,3)	19 (15,6)	437 (66,8)*	74 (53,6)*	197 (68,2)*	166 (73,1)*	55,0	5	0,000
	-	134 (88,7)	103 (84,4)	202 (30,9)**	64 (46,4)	79 (27,3)**	59 (20,4)**			
CMV - серонегативные		132 (87,4)	103 (84,4)	200 (30,6)	64 (46,4)*	92 (31,8)	61 (26,9)	273,0	5	0,000
CMV - серопозитивные		19 (11,2)	27 (22,1)	454 (69,4)	74 (53,6)	197 (68,2)	166 (73,1)			
IgM-VCA-EBV	+	0 (0)	13 (10,7)*	57 (8,7)*	10 (7,2)*	21 (7,3)*	26 (11,5)*	20,6	5	0,001
	-	151 (100)	87 (89,3)	597 (81,3)	128 (92,8)	268 (92,7)	201 (88,5)			
IgG-VCA-EBV	+	83 (55,0)	83 (68,0)*	462 (70,6)*	83 (60,1)	195 (67,5)*	184 (81,1)*	35,5	5	0,000
	-	68 (45,0)	39 (32,0)	192 (29,4)	55 (39,9)	94 (32,5)	43 (18,9)**			
IgG-EA-EBV	+	0 (0)	6 (4,9)*	40 (6,1)*	8 (5,8)*	14 (4,8)*	18 (7,9)*	234,0	5	0,000
	-	151 (100)	116 (95,1)	614 (93,9)	130 (94,2)	275 (95,2)	209 (92,1)			
IgG-EBNA-EBV	+	86 (57,0)	95 (77,9)*	561 (85,8)*	102 (73,9)*	242 (83,7)*	217 (95,6)*	109,0	5	0,000
	-	65 (43,0)	27 (22,1)	93 (14,2)	36 (26,1)	47 (16,3)	10 (4,4)**			
EBV - серонегативные		65 (43,0)	25 (20,5)*	96 (14,7)*	39 (28,3)*	47 (16,3)*	10 (4,4)*	109,0	5	0,000
EBV - серопозитивные		86 (57,0)	97 (79,5)	558 (85,3)	99 (71,7)	242 (83,7)	217 (95,6)**			

Примечание: “+” – антитела выявлены, “-” – антитела не выявлены, “В” – высокоавидные антитела, “Н” – низкоавидные антитела, * - статистически достоверно значимая разница между данными представителей контрольной группы и пациентов с гингивитом или ХП при $p < 0,05$, ** - статистически достоверно значимая разница между пациентами с гингивитом и ХП при $p < 0,05$, χ^2 – хи-квадрат, определяемый для таблиц сопряженности RxC, η – число степеней свободы, p – уровень значимости.

Антитела против ГВ мы определили у большинства больных ХП. Частота IgG-HSV1-антител составила 602 (92%), IgG-HSV2 – 59 (9 %); IgM-CMV – 23 (3,5 %), предранних IgG-CMV-IEA – 118 (18%), поздних IgG-CMV – 437 (67%); IgM-VCA-EBV – 57 (9%), IgG-VCA-EBV – 462 (71%), IgG-EA-EBV – 40 (6%) и IgG-EBNA-EBV – 561 (86%).

При этом наблюдалась статистически достоверно значимая разница в частоте выявления антител против определяемых нами ГВ у обследованных представителей контрольной группы и больных ХП, а также в частоте определения IgG-HSV2, предранних IgG-CMV-IEA и антител всех типов против EBV у больных гингивитом и людей со здоровым пародонтом.

Из таблицы 30 также видно, что у больных ХПЛ частота выявления антител против HSV1 не отличалась от значений у людей контрольной группы. Но у 9 (7%) человек с ХПЛ были выявлены IgG-HSV2-антитела, при полном отсутствии у здоровых людей ($p < 0,05$). Предранние IgG-CMV-IEA-антитела определены у 19 (14%) человек с ХПЛ и 2 (1%) здоровых людей, поздние IgG-CMV-антитела – у 74 (54%) с ХПЛ и 17 (11%) человек в контрольной группе ($p < 0,05$). Все типы анти-EBV-антител были выявлены со значительно большей частотой как у больных ХПЛ, так и у пациентов с ХПС и ХПТ, по сравнению со здоровыми людьми при $p < 0,05$. Относительная частота определения анти-EBV-антител у пациентов с ХПТ была статистически достоверно выше, чем у больных с гингивитом.

Таким образом, показатель ОИ варьировал от 91% у людей со здоровым пародонтом, до 96% - у больных гингивитом и ХП разных степеней тяжести.

Для оценки активности ГВИ применяли результаты определения в сыворотке крови обследованных людей IgM и авидности IgG к ним для HSV1 и HSV2, предранние IgG-CMV-IEA, поздние IgG-CMV, IgG к ранним антигенам EA-EBV, IgM и IgG-антител к капсидному антигену (VCA-EBV), а также IgG-антител к ядерному антигену EBNA. Эти серологические показатели позволяют установить активность каждой из ГВИ вне зависимости от того, в одиночном или сочетанном виде они определяются у пациентов [20].

Нами установлено (Таблица 31), что только 14 (9,3%) людей со здоровым пародонтом не были инфицированы ГВ, 9 (7,4%) человек с гингивитом и 38 (5,8%) с ХП, то есть приблизительно с такой же частотой, включая 15 (10,8%) больных ХПЛ, 18 (6,2%) больных ХПС, и только 5 (2,2%) больных ХПТ ($p=0,002$).

На основании анализа полученных данных о наличии у обследованных людей лабораторных диагностических маркеров литической формы ГВИ (вирусной ДНК и антител различных классов против ГВ) мы пришли к заключению, что у 10 (6,6%) из 151 представителя контрольной группы выявлены лабораторные маркеры активной ГВИ (Таблица 31). Они также определены с более высокой частотой у 61 (50,0%) из 122 человек с гингивитом, 63 (45,7%) из 138 больных ХПЛ, 143 (49,5%) из 289 пациентов с ХПС и 169 (74,4%) из 227 человек с ХПТ, всего – у 375 (57,3 %) из 654 человек с ХП. Характер литической формы ГВИ у людей в контрольной группе соответствовал моноинфекции. У 29 (23,8%) больных гингивитом ЛИ протекала по типу моноинфекции, а у 19 (15,6%) – по типу смешанной ГВИ ($p=0,057$). Приблизительно с такой же частотой наблюдалась литическая форма моно- и смешанной инфекции у больных ХП – у 207 (31,7%) и 80 (12,2%) человек соответственно. В группе больных ХПЛ эти показатели составили 34 (24,6%) и 13 (9,4%), ХПС – 86 (29,8%) и 27 (9,3%), ХПТ – 87 (38,3%) и 40 (17,6%). При этом у больных ХПТ с литической инфекцией была выявлена статистически достоверная разница всех оцениваемых показателей по сравнению с их значениями как у больных ХПЛ, так и ХПС. Разница в соотношении моно- и смешанной литической формы инфекции у больных ХПЛ и ХПС не выявлена. Кроме этого у 2 (1,6%) человек с гингивитом, 7 (2,4%) больных ХПС и 5 (2,2%) больных ХПТ, всего у 12 (1,8%) пациентов с ХП в области зубодесневой борозды были выявлены ДНК против одного из ГВ, но в сыворотке периферической крови отсутствовали антитела против этих вирусов. Вместе с тем у 11 (9,0%) больных гингивитом, 16 (11,6%) человек с ХПЛ, 23 (8,0%) – с ХПС и 37 (16,3%) – с ХПТ определены антитела – маркеры активной ГВИ при

отсутствии соответствующих ДНК. Соотношение числа людей с моно- и микстинфекцией составило 6/5 при гингивите, 10/6 при ХПЛ, 14/9 при ХПС, 20/17 при ХПТ, всего при ХП – 44/32. Всех этих пациентов мы отнесли к группе людей с литической формой ГВИ.

Таким образом, количество людей с активной формой ГВИ, оцененной с помощью комплекса молекулярно-генетических и серологических методов исследований, оказалось статистически достоверно значимо больше, чем при применении какого-то одного из них на 10% – 13%, вплоть до 18,5% среди больных ХПТ. Соответственно, доля людей с латентной формой ГВИ, оказалось меньше, чем при оценке только с помощью ПЦР.

А именно, латентная инфекция (ЛИ) отмечена у 127 (84,1%) здоровых людей, но у статистически достоверно меньшего числа пациентов во всех обследованных группах с различными формами воспалительных заболеваний пародонта: 52 (42,6%) больных гингивитом, 60 (43,5%) человек с ХПЛ, 128 (44,3%) человек – с ХПС и 53 (23,3%) больных ХПТ, всего у 241 (36,8%) пациентов с ХП. При этом у большей части обследованных наблюдалась латентная моноинфекция ГВ: у 95 (62,9%) человек в контрольной группе, но достоверно ниже у 34 (27,9%) человек с гингивитом, 41 (29,7%) больного с ХПЛ, 79 (27,4%) пациентов с ХПС и 29 (12,8%) человек с ХПТ, всего – у 149 (22,8%) больных ХП. Смешанная ЛИ наблюдалась только у 32 (17,9%) здоровых людей, 18 (14,6%) человек с гингивитом, 92 (14,1%) больных ХП ($p > 0,05$). У больных с ХП различной степени тяжести частота смешанной ЛИ была приблизительно одинаковой. Следует отметить, что у больных ХПТ выявлена статистически достоверная разница всех оцениваемых показателей по сравнению со значениями как у больных ХПЛ, так и ХПС. Между данными больных ХПЛ и ХПС разница не выявлена.

Таким образом, можно считать, что только 9% людей со здоровым пародонтом, 7% больных гингивитом и 6% ХП, в том числе только 2% больных ХПТ не были инфицированы ГВ ($p < 0,05$).

Латентную форму инфекции имели 84% людей со здоровым пародонтом (63% моноинфекцию и 21% смешанную) и 43% - 44% больных гингивитом (28% - моноинфекцию, 15% смешанную), ХПЛ и ХПС (27% - 30% моноинфекцию и 14%-17% смешанную) и только 23% больных ХПТ (13% моноинфекцию и 10% смешанную), всего 37% больных ХП (23% и 14%).

Признаки литической инфекции выявлены в обратном соотношении: у 7% практически здоровых людей маркеры моноинфекции, 30% больных гингивитом – показатели моноинфекции, 20% – микстинфекции, всего у 50% пациентов. При ХПЛ у 32% больных выявлена моноинфекция ГВ, 14% – смешанная инфекция; ХПС – у 37% и 13%; ХПТ – у 47% и 25%, всего у больных ХП – 38% и 17%, соответственно ($p < 0,05$).

Количество людей с активной инфекцией было выше, чем пациентов с латентной формой инфекции в 1,1 -1,2 раза в группе больных с гингивитом, ХПЛ и ХПС; ХПТ – в 3,2 раза ($\chi^2 = 119$, $p = 0,000$) и в целом при ХП – в 1,6 раза ($\chi^2 = 55,1$, $p = 0,000$). Соотношение людей со здоровым пародонтом, имеющих активную и латентную форму инфекции, составило 1:13.

Нами были выделены несколько вариантов лабораторных маркеров латентной ГВИ (Таблица 32).

Так, у 37 (25,0%) людей со здоровым пародонтом выявлены только антитела IgG класса высокой авидности против HSV1, у 2 (1,3%) человек – IgG-позд.-CMV⁺, 57 (37,7 %) – IgG-VCA- EBV⁺, IgG-EBNA⁺. У 21 (13,9%) человека были выявлены HSV1-ва-IgG⁺, IgG-VCA-EBV⁺ и/или IgG-EBNA⁺ антитела, характерные для смешанной латентной HSV1 и EBV инфекции; HSV2-ва-IgG⁺ и IgG-позд.-CMV⁺, свидетельствующие о смешанной латентной HSV1, CMV-инфекции имели 5 (3,3%) человек; антитела HSV1-ва-IgG⁺, IgG-VCA- EBV⁺, IgG-EBNA⁺ IgG-позд.-CMV⁺, соответствующие смешанной латентной HSV1, EBV и CMV- инфекции – 6 (4,0%) человек.

Таблица 31 – Формы течения ГВИ, n (%).

Группа Переменная	Контрольная N=151	Гингивит N=122	ХП N=654	ХПЛ N=138	ХПС N=289	ХПТ N=227
Не инфицированы	14 (9,3)	9 (7,4)	38 (5,8)	15 (10,8)	18 (6,2)	5 (2,2) *,**,§
АТ-, ДНК+; АТ-, ДНК-	0	11 (9,0)	50 (7,6)	15 (10,8)	25 (8,7)	10 (4,4)
Рецидивирующая/реактивация/активная инфекция	10 (6,6)	61 (50,0)	375 (57,3)	63 (45,7)	143 (49,5)	169 (74,4)
Моноинфекция (АТ+, ДНК+)	10 (6,6)	35 (28,7)	251 (38,4)	44 (31,9)	100 (34,6)	107 (47,1) *,**,§
Смешанная (АТ+, ДНК+)	0	24 (19,6)	112 (17,1)	19 (13,8)	36 (12,5)	57 (25,1)
АТ+, ДНК-	0	11 (9,0)	76 (11,6)	16 (11,6)	23 (8,0)	37 (16,3)
АТ-, ДНК+	0	2 (1,6)	12 (1,8)	0	7 (2,4)	5 (2,2)
Латентная инфекция	127 (84,1)	52 (42,6)	241 (36,8)*	60 (43,5)*	128 (44,3)*	53 (23,3) *,**,§
моноинфекция	95 (62,9)	34 (27,9)	149 (22,8)	41 (29,7)	79 (27,4)	29 (12,8) *,**,§
смешанная	32 (21,2)	18 (14,6)	92 (14,0)	19 (13,8)	49 (16,9)	24 (10,6) *,**,§

Примечание: * - статистически достоверно значимая разница между данными пациентов с гингивитом и ХПТ при $p < 0,05$,
 ** - статистически достоверно значимая разница между пациентами с ХПЛ и ХПТ при $p < 0,05$, § - статистически достоверно значимая разница между пациентами с ХПС и ХПТ при $p < 0,05$.

Таблица 32 – Варианты латентной инфекции, определенные по наличию противовирусных антител

Переменная \ Группа	Контрольная N=151	Гингивит N=122	ХП N=654	ХПЛ N=138	ХПС N=289	ХПТ N=227
1	2	3	4	5	6	7
Моноинфекция						
HSV1-IgG ⁺ , HSV1-ва-IgG ⁺	37 (24,5)	11 (9,0)*	51 (7,8)*	15 (10,9)*	26 (9,0)*	10 (4,4)*
HSV2-IgG ⁺ , HSV2-ва-IgG ⁺	0 (0)	5 (4,1)*	14 (2,1)*	3 (2,2)*	7 (2,4)*	4 (1,8)*
IgG-позд.-CMV ⁺	2 (1,3)	5 (4,1)*	21 (3,2)	2 (1,4)	16 (5,5)*	3 (1,3)**
IgG-VCA- EBV ⁺ , IgG-EBNA ⁺	57 (37,7)	13 (10,2)*	63 (9,6)*	21 (15,2)*	30 (10,4)*	12 (5,3)*
Всего:	95 (62,9)	34 (27,9)*	149 (22,8)*	41 (29,7)*	79 (27,4)*	29 (12,8)*
Смешанная инфекция						
HSV1-IgG ⁺ , HSV1-ва-IgG ⁺ + HSV2-IgG ⁺ , ва-IgG ⁺ (HSV1 + HSV2)	0 (0)	2 (1,6)	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,7)	0 (0)
HSV1-IgG ⁺ , HSV1-ва-IgG ⁺ + IgG-VCA- EBV ⁺ (и/или) IgG-EBNA ⁺ (HSV1 + EBV)	21 (13,9)	12 (9,8)	27 (4,1)	8 (5,8)	15 (5,2)	8 (3,5)
HSV2-IgG ⁺ , ва-IgG ⁺ + IgG-позд.-CMV ⁺ (HSV1 + CMV)	5 (3,3)	1 (0,8)	19 (2,9)	5 (3,6)	12 (4,2)	6 (2,6)
HSV2-IgG ⁺ , ва-IgG ⁺ + IgG-VCA- EBV ⁺ , IgG-EBNA ⁺ (HSV2 + EBV)	0 (0)	0 (0)	4 (0,6)	2 (1,4)	3 (1,0)	1 (0,4)

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5	6	7
HSV2-IgG ⁺ , ва-IgG ⁺ + IgG-позд.-CMV ⁺ (HSV2 + CMV)	0 (0)	0 (0)	3 (0,5)	0 (0)	1 (0,3)	2 (0,9)
IgG-VCA- EBV ⁺ , IgG-EBNA ⁺ + IgG-позд.-CMV ⁺ (EBV+CMV)	0 (0)	2 (1,6)	14 (2,1)	4 (2,9)	9 (3,1)	4 (1,8)
HSV1-IgG ⁺ , HSV1-ва-IgG ⁺ + HSV2-IgG ⁺ , ва-IgG ⁺ + IgG-VCA- EBV ⁺ , IgG-EBNA ⁺ (HSV1 + HSV2+ EBV)	0 (0)	0 (0)	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)
HSV1-IgG ⁺ , HSV1-ва-IgG ⁺ + HSV2-IgG ⁺ , ва-IgG ⁺ + IgG-позд.-CMV ⁺ (HSV1 + HSV2+CMV)	0 (0)	0 (0)	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)
HSV1-IgG ⁺ , HSV1-ва-IgG ⁺ + IgG-VCA- EBV ⁺ , IgG-EBNA ⁺ + IgG-позд.-CMV ⁺ (HSV1 + EBV+CMV)	6 (4,0)	1 (0,8)	4 (0,6)	0 (0)	1 (0,3)	3 (1,3)
HSV2-IgG ⁺ , ва-IgG ⁺ + IgG-VCA- EBV ⁺ , IgG-EBNA ⁺ + IgG-позд.-CMV ⁺ (HSV2 + EBV+CMV)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HSV1-IgG ⁺ , HSV1-ва-IgG ⁺ + HSV2-IgG ⁺ , ва-IgG ⁺ + IgG-VCA- EBV ⁺ , IgG-EBNA ⁺ + IgG-позд.-CMV ⁺ (HSV1 + HSV2+EBV+CMV)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Всего:	32 (21,2)	18 (14,6)	92 (14,1)*	19 (13,8)	49 (16,9)	24 (10,6)*
ИТОГО:	127 (84,1)	52 (42,6)*	241 (36,8)*	60 (43,5)*	128 (44,3)*	53 (23,4)*

Примечание: * - статистически достоверно значимая разница по сравнению с контрольной группой.

Частота встречаемости вариантов моно- и смешанной латентной ГВИ у больных гингивитом была статистически достоверно ниже, чем у здоровых людей. Антитела HSV1-ва-IgG⁺ типа определили у 11 (9,0%) человек, IgG-VCA-EBV⁺, IgG-EBNA⁺ – 13 (10,2%), HSV2-ва-IgG⁺ и IgG-позд.-CMV⁺ имели по 5 (4,1%) человек. Маркеры смешанной инфекции HSV1 и EBV (HSV1-IgG⁺, HSV1-ва-IgG⁺ + IgG-VCA-EBV⁺ (и/или) IgG-EBNA⁺) – у 12 (9,8%) человек; HSV1 и HSV2 (HSV1-IgG⁺, HSV1-ва-IgG⁺ + HSV2-IgG⁺, ва-IgG⁺) были выявлены у 2 (1,6%) больных гингивитом; по 1 (0,8%) человеку имели антитела против HSV1 и CMV (HSV2-IgG⁺, HSV2-ва-IgG⁺ + IgG-позд.-CMV⁺) или против HSV1, EBV и CMV (HSV1-ва-IgG⁺, IgG-VCA-EBV⁺, IgG-EBNA⁺ + IgG-позд.-CMV⁺).

При ХП наблюдалась такая же тенденция, как и при гингивите. Маркеры моноинфекции HSV1-ва-IgG⁺ определены всего у 51 (7,8%) больного, с частотой 15 (10,9%) при ХПЛ, 26 (9,0%) при ХПС и у 10 (4,4%) больных ХПТ ($p > 0,05$). Частота встречаемости HSV2-ва-IgG⁺ была равна 14 (2,1%) при ХП, 3 (2,2%), 7 (2,4%) и 4 (1,8%) при ХПЛ, ХПС и ХПТ соответственно. Антитела IgG-позд.-CMV⁺ типа выявлены у 21 (3,2%) больных ХП, из них у 2 (1,4%) человек с ХПЛ, 16 (5,5%) – с ХПС и 3 (1,3%) человек с ХПТ, причем у пациентов с ХПС она была статистически достоверно выше, чем у больных ХПЛ ($\chi^2 = 7,55$, $p = 0,006$) и ХПТ ($\chi^2 = 12,1$, $p = 0,001$). IgG-VCA-EBV⁺, IgG-EBNA⁺ обнаружены у 63 (9,6%) больных ХП, из них у 21 (15,2%), 30 (10,4%) и 12 (5,3%) человек с ХПЛ, ХПС и ХПТ соответственно, т.е. статистически достоверно реже, чем у здоровых людей.

Несмотря на то, что маркеры смешанной латентной ГВИ у больных ХП выявляли в целом также, как и у больных гингивитом с относительной частотой 11% - 17% от общего количества обследованных людей, варианты наличия антител против изучаемых видов вирусов были более разнообразны, вплоть до сочетания 3 типов одновременно у больных ХПТ, но разница показателей у представителей разных групп была статистически не достоверной.

Так антитела против HSV1 и EBV (HSV1-IgG⁺, HSV1-ва-IgG⁺ + IgG-VCA-EBV⁺ и/или IgG-EBNA⁺) были определены у 27 (4%) больных ХП; HSV1 и CMV (HSV2-IgG⁺, HSV2-ва-IgG⁺ + IgG-позд.-CMV⁺) – у 19 (3%) человек; EBV+CMV (IgG-VCA-EBV⁺, IgG-EBNA⁺ + IgG-позд.-CMV⁺) – у 14 (2%); HSV2 + EBV (HSV2-IgG⁺, ва-IgG⁺ + IgG-VCA-EBV⁺, IgG-EBNA⁺) – у 4 (0,6%) человек, практически с одинаковой частотой у пациентов с ХП различными степенями тяжести. Антитела к HSV2 и CMV (HSV2-IgG⁺, HSV2-ва-IgG⁺ + IgG-позд.-CMV⁺) были выявлены только у 1 (0,3%) пациента с ХПС и 2 (0,9%) с ХПТ. Антитела трех типов вирусов (HSV1-IgG⁺, HSV1-ва-IgG⁺ + HSV2-IgG⁺, ва-IgG⁺ + IgG-позд.-CMV⁺) были выявлены у 1 (0,3%) пациентов с ХПС и 3 (1%) человек с ХПТ.

Таким образом, у пациентов с латентной формой ГВИ чаще всего определяли антитела высокой авидности IgG⁺ класса против HSV1, а также антитела VCA- и EBNA IgG⁺ типа против EBV, свидетельствующие о моноинфицировании ГВ как людей со здоровым пародонтом (25% и 38% случаев), так и больных гингивитом (14% и 15% случаев) и ХП (14% и 16% наблюдений). То есть у больных с воспалительными формами заболеваний тканей пародонта относительная частота встречаемости латентной формы моноинфекции HSV1 была в 1,6 – 2,1 раза ниже, а EBV-инфекцией в 1,6 – 2,9 раза, чем у здоровых людей. Тем не менее, у больных гингивитом и ХП различной степени тяжести частота появления антител против HSV2 (на 3% – 7%) и CMV (в 1,4 – 6,9 раза) выше, чем у здоровых людей.

Наиболее частым вариантом смешанной латентной ГВИ является одновременное наличие у одного и того же человека антител против HSV1 и EBV (у 14% здоровых людей, 10% больных гингивитом и 3% - 5% больных ХП). Со значительно меньшей частотой (в 2 - 4 раза) встречался вариант одновременного инфицирования HSV1 и CMV. Кроме этого, у 1,5% - 3,0% больных гингивитом и ХП определяли антитела к EBV и CMV, в отличие от здоровых

Таблица 33 – Частота распространения активной смешанной ГВИ у обследованных пациентов, n (%)

№ п/п	Тип антител и ДНК	Гингивит	ХП	ХПЛ	ХПС	ХПТ
1	2	3	4	5	6	7
1	IgM HSV1+, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	2	-	2	-
2	IgM HSV1+, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	1	-	-	1
3	IgM HSV1+, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд., CMV-ДНК+	1	3	-	1	2
4	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК	1	-	-	-	-
5	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM-CMV+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд., CMV-ДНК+	1	3	-	-	3
6	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд., CMV-ДНК+	1	4	1	-	3
7	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	2	-	-	2
8	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM-CMV+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд., CMV-ДНК+	1	2	-	-	2
9	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд., CMV-ДНК+	-	4	-	4	-
10	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	2	1	-	1	-
11	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	1	7	2	2	3
12	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	5	11	3	2	6

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5	6	7
13	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., CMV-ДНК+	-	2	-	1	1
14	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	2	-	1	1
15	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM-CMV+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд., CMV-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	3	-	3	-
16	IgM HSV1-, ва-IgG+, HSV1-ДНК+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., CMV-ДНК+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	1	-	-	-	-
17	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., CMV-ДНК-, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	1	10	-	7	3
18	IgM HSV1+, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgM-CMV+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд., CMV-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	1	-	-	1
19	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., CMV-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	2	-	-	2
20	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, HSV1-ДНК+, IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., CMV-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	2	-	-	2
21	IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgM-CMV+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд., CMV-ДНК+	-	2	-	-	2
22	IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgM-CMV+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд., CMV-ДНК+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	1	1	-	1	-
23	IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., CMV-ДНК+	-	1	-	1	-

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5	6	7
24	IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	1	-	-	1
25	IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	2	-	-	-	-
26	IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, HSV2-ДНК+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	1	-	1	-
27	IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., CMV-ДНК+, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	-	5	2	-	3
28	IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., CMV-ДНК+, IgG-EBNA+, EBV-ДНК+	1	7	5	-	2
	Всего: АТ+, ДНК+	19 (15,6)	80 (12,2)	13 (10,7)	27(9,3)	40(17,6)
6	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд.	1	4	1	1	2
7	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EA-EBV+, IgG-EBNA+	1	3	-	-	3
5	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, IgM-CMV+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд.	-	3	-	1	2
3	IgM HSV1+, ва-IgG+ HSV1, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд.	-	4	1	1	2
9	IgM HSV1-, на-IgG+ HSV1, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд.	1	5	1	1	3
8	IgM HSV1-, на-IgG+ HSV1, IgM-CMV+, IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV-позд.	-	3	1	1	1
11	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+	-	1	1	-	-
14	IgM HSV1-, ва-IgG+ HSV1, IgM HSV2-, ва IgG+ HSV2, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+	-	2	-	1	1
10	IgM HSV1-, на-IgG+ HSV1, IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+	-	2	-	1	1
27	IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., IgM-VCA-EBV+, IgG-VCA-EBV+, IgG-EBNA+	1	3	-	1	2
28	IgG-IEA-CMV+, IgG-CMV- позд., IgG-EBNA+	1	2	1	1	-
	Всего: АТ+, ДНК-	5 (4,1)	32 (4,9)	6 (4,3)	9 (3,1)	17 (7,5)
	ИТОГО:	24 (19,7)	112 (17,1)	19 (13,8)	36(12,5)	57(25,1)

Примечание: n – количество пациентов, p – статистически достоверная разница по сравнению с пациентами с гингивитом.

людей. Только у 3 (0,5%) больных ХП, но у 6 (4%) людей со здоровым пародонтом выявлены серологические маркеры смешанной латентной инфекции HSV1, CMV и EBV.

В таблице 33 представлены все выявленные нами варианты лабораторных диагностических серологических и молекулярно-генетических маркеров активной репликации микстинфекций, обусловленных ГВ. Установлено 9 (+5=14) вариантов маркеров смешанной ГВИ у больных гингивитом, 5 (+5=10) ассоциаций у пациентов с ХПЛ, 13 (+9=22) вариантов у больных ХПС и 15 (+9=24) вариантов у больных ХПТ, всего 28 (+23=51) комбинация. Разница в частоте встречаемости этих вариантов между группами больных с гингивитом и ХП статистически не достоверна.

4.2. Анализ интенсивности антителообразования против герпесвирусов

Оценка показателей гуморального звена адаптивного иммунитета позволила выявить невысокие уровни концентрации противовирусных антител в сыворотке крови людей со здоровым пародонтом (Таблица 34). Так, у 10 человек с литической формой инфекции полностью отсутствовали антитела класса IgM к HSV1,2 и CMV. Определялись следовые количества IgM-антител к капсидному антигену VCA-EBV – $0,38 \pm 0,04$ (0,34-0,42) Е/мл (референсные значения – до 24 Е/мл), IgG EA EBV – $0,04 \pm 0,02$ (0,02-0,06) Е/мл (референсные значения – до 1,2 Е/мл). Наблюдались более высокие концентрации антител к ядерному антигену EBNA EBV IgG класса – $0,74 \pm 0,17$ (0,57-0,91) Е/мл (референсные значения – до 1,2 Е/мл), предранним IEA – $7,39 \pm 4,08$ (3,31-11,47) Е/мл и структурным (поздним) антигенам CMV IgG-класса – $2,18 \pm 1,03$ (1,15-3,21) Е/мл (референсные значения – до 10 Е/мл), а также к HSV2 IgG-класса – $0,37 \pm 0,08$ (0,29-0,45) о.е. при контрольных цифрах КП менее 0,9. Хотя отмечены довольно высокие значения содержания антител IgG-класса к HSV1 – $3,79 \pm 0,83$ (2,96-4,62) о.е., КП менее 0,9.

Таблица 34 – Уровни вирус-специфических антител в сыворотке крови пациентов с литической формой ГВИ (М±Δ).

Группа Переменная	Ед. измер./ Референс. значения	Контрольная N=10	Гингивит N=48	ХП N=287	ХПЛ N=47	ХПС N=113	ХПТ N=127
IgM HSV1,2	КП (<0,9)	0	0	4,36±0,55 ^{*,**} (3,81-4,91)	0	4,55±0,90 ^{*,**} (3,65-5,44)	4,22±0,70 ^{*,**} (3,52-4,92)
IgG HSV1	КП (<0,9)	3,79±0,83 (2,96-4,62)	5,97±0,75 [*] (5,22-6,72)	6,48±0,33 [*] (6,14-6,81)	4,33±0,84 (3,49-5,17)	6,86±0,64 ^{*,§} (5,22-7,50)	8,24±0,75 ^{*,§} (7,49-8,99)
IgG HSV2	КП (<0,9)	0,37±0,08 (0,29-0,45)	1,88±0,36 [*] (1,52-2,24)	4,28±0,62 ^{*,**} (3,66-4,90)	0,74±0,11 [*] (0,63-0,85)	3,42±0,76 ^{*,**,§} (2,66-4,18)	5,14±0,63 ^{*,**,§} (4,51-5,77)
IgM CMV	Е/мл (до 55)	0	0	67,88±11,34 [*] (56,54-79,22)	0	62,41±12,27 ^{*,**,§} (50,34-74,68)	73,36±10,27 ^{*,**,§} (63,09-83,63)
IgG CMV-IEA (предранние)	Е/мл (до 10)	7,39±4,08 (3,31-11,47)	82,72±8,36 [*] (74,36-91,08)	110,36±2,07 ^{*,**} (108,90-113,04)	98,75±9,34 ^{*,**} (89,41-108,09)	112,57±10,26 ^{*,**} (102,31-122,93)	121,57±12,73 ^{*,**,§} (108,84-134,30)
IgG CMV (поздние)	Е/мл (до 10)	2,18±1,03 (1,15-3,21)	23,61±8,95 [*] (16,66-32,56)	33,76±8,95 ^{*,**} (24,81-42,71)	19,76±6,35 [*] (13,41-26,11)	25,34±7,52 [*] (17,82-32,71)	33,87±8,15 [*] (21,72-41,92)
IgM VCA-EBV (капсидные)	Е/мл (до 24)	0,38±0,04 (0,34-0,42)	35,92±13,45 [*] (22,47-48,37)	46,64±4,57 [*] (42,07-52,21)	28,52±10,39 [*] (18,13-38,91)	47,14±8,07 ^{*,§} (39,07-55,21)	64,14±9,15 ^{*,**,§} (54,99-73,29)
IgG VCA EBV (капсидные)	Е/мл (до 24)	0	78,26±10,17 [*] (68,09-88,43)	123,04±6,35 ^{*,**} (116,69-129,39)	96,84±10,58 ^{*,**} (86,26-107,42)	126,43±13,36 ^{*,**,§} (113,07-159,79)	145,84±9,43 ^{*,**,§} (136,41-155,27)
IgG EA EBV (ранние)	Е/мл (до 1,2)	0,04±0,02 (0,02-0,06)	2,36±1,25 [*] (1,11-2,61)	3,17±0,13 ^{*,**} (3,04-3,30)	2,85±0,54 [*] (2,31-3,39)	3,49±0,76 ^{*,**} (2,73-4,25)	4,75±0,48 ^{*,**,§} (4,27-5,23)
IgG EBNA EBV (ядерные)	Е/мл (до 1,2)	0,74±0,17 (0,57-0,91)	2,18±0,44 [*] (1,74-3,62)	4,66±0,48 ^{*,**} (4,18-5,04)	3,66±0,42 [*] (3,24-4,08)	4,54±0,32 ^{*,**,§} (4,22-4,86)	5,56±0,48 ^{*,**,§} (5,08-6,04)

Примечание: * - статистически достоверно значимая разница с данными контрольной группы при $p < 0,05$,

** - статистически достоверно значимая разница по сравнению с данными больных с гингивитом при $p < 0,05$.

§ - статистически достоверно значимая разница по сравнению с данными больных ХПЛ

У 48 больных гингивитом с литической формой ГВИ также отсутствовали антитела IgM класса против HSV1,2 и CMV, но уровни антител IgG класса к HSV1, HSV2, предранним и поздним CMV- антигенам, ранним, капсидным и ядерным антигенам EBV, а также капсидным антигенам EBV IgM класса были статистически достоверно выше, чем у людей контрольной группы. Так концентрации антител в сыворотке крови против HSV1и HSV2 были выше соответственно в 1,6 и 5,1 раза, против CMV – в 11 раз, против ранних и капсидных антигенов EBV – в 60-95 раз, а против ядерного антигена EBNA – в 3 раза. У 7 (2,4%) из 287 больных ХП с литической формой ГВИ выявлены антитела IgM класса против HSV1,2, концентрация которых в сыворотке крови в 5 раз превышала значения КП. У 23 (8%) идентифицированы IgM- антитела против CMV, средняя концентрация которых составила $67,88 \pm 11,34^*$ (56,54-79,22) Е/мл (референсные значения – до 55 Е/мл). Кроме этого, 58 человек имели IgM- антитела к капсидному антигену VCA-EBV, средняя концентрация – $46,64 \pm 4,57$ (42,07-52,21) Е/мл (референсные значения – до 24 Е/мл).

Продукция IgG к HSV1 увеличилась в среднем до $6,48 \pm 0,33$ (6,14-6,81) о.е., HSV2 – до $4,28 \pm 0,62$ (3,66-4,90) о.е. при контрольных цифрах КП менее 0,9; к предранним IEA CMV – до $110,36 \pm 2,07$ (108,90-113,04) Е/мл и структурным антигенам CMV – до $33,76 \pm 8,95$ (24,81-42,71) Е/мл (референсные значения – до 10 Е/мл). Уровень концентрации противовирусных антител к капсидному VCA, раннему EA и EBNA антигенам EBV выросли до $123,04 \pm 6,35$ (116,69-129,39) Е/мл (референсные значения – до 24 Е/мл), $3,17 \pm 0,13$ (3,04-3,30) Е/мл и $4,66 \pm 0,48$ (4,18-5,04) Е/мл (референсные значения – до 1,2 Е/мл), соответственно. При этом уровни противовирусных антител IgG класса против HSV2, CMV и EBV статистически достоверно выше значений у людей контрольной группы и больных гингивитом.

Следует отметить, что антитела IgM против HSV1 и CMV были выявлены только у больных ХП средней и тяжелой степени тяжести, причем уровни этих антител отличались незначительно. Антитела IgM класса против

капсидных VCA EBV выявлены у больных ХП всех степеней тяжести, средняя концентрация которых увеличивалась до $28,52 \pm 10,39$ (18,13-38,91) Е/мл, $47,14 \pm 8,07$ (39,07-55,21) Е/мл и $64,14 \pm 9,15$ (54,99-73,29) Е/мл (референсные значения – до 24 Е/мл), соответственно при $p < 0,05$. Также наблюдалась статистически достоверная разница величин концентраций антител IgG класса против HSV1 ($4,33 \pm 0,84$ (3,49-5,17) о.е., $6,86 \pm 0,64$ (5,22-7,50) о.е. и $8,24 \pm 0,75$ (7,49-8,99)); HSV2 ($0,74 \pm 0,11$ (0,63-0,85) о.е., $3,42 \pm 0,76$ (2,66-4,18) о.е., $5,14 \pm 0,63$ (4,51-5,77) о.е.)) и ядерных антигенов EBNA EBV ($3,66 \pm 0,42$ (3,24-4,08) о.е., $4,54 \pm 0,32$ (4,22-4,86), $5,56 \pm 0,48$ (5,08-6,04)) у пациентов с ХПЛ, ХПС и ХПТ, соответственно. Концентрации маркеров острой инфекции CMV – IgG-антитела против предранних антигенов IEA – увеличивались до $98,75 \pm 9,34$ (89,41-108,09) Е/мл, $112,57 \pm 10,26$ (102,31-122,93) Е/мл и $121,57 \pm 12,73$ (108,84-134,30) Е/мл относительно контроля и значений у больных гингивитом при $p < 0,05$, но только между больными ХП легкой и тяжелой степенями тяжести была выявлена статистически достоверная разница. Уровни маркеров поздней первичной CMV-инфекции или возможной пастиинфекции – IgG-антитела против структурных CMV были выше, чем у людей со здоровым пародонтом в 10 – 15 раз и в среднем равнялись $19,76 \pm 6,35$ (13,41-26,11) Е/мл, $25,34 \pm 7,52$ (17,82-32,71) Е/мл и $33,87 \pm 8,15$ (21,72-41,92) Е/мл. Разницы между группами с ХП не выявлено. Концентрации IgG-антител против ранних EA-EBV – $2,85 \pm 0,54$ (2,31-3,39) Е/мл были выше, чем у больных гингивитом, но разница не достоверна, а у больных ХПС – $3,49 \pm 0,76$ (2,73-4,25) Е/мл – в 1,5 раза и пациентов с ХПТ – $4,75 \pm 0,48$ (4,27-5,23) Е/мл – в 2 раза выше при $p < 0,05$. У больных ХПТ уровни этих антител были статистически достоверно выше, чем у больных ХПЛ и ХПТ. Такая же тенденция наблюдалась в экспрессии антител IgG-антител против капсидных VCA EBV: $96,84 \pm 10,58$ (86,26-107,42) Е/мл, $126,43 \pm 13,36$ (113,07-159,79) Е/мл и $145,84 \pm 9,43$ Е/мл (135,41-155,27) Е/мл, то есть в 1,2, 1,6 и 1,9 раза выше, чем у больных гингивитом при $p < 0,05$. Причем у больных ХПС и ХПТ концентрации антител были достоверно выше, чем у больных ХПЛ.

Во всех случаях выявления IgM к антигенам ГВ наблюдались высокие титры IgG к одноименным антигенам (1: 3200 – 1: 25600), что является показателями наличия нестерильного иммунитета и длительной персистенции ГВ в организме человека [1, 48]. Высокая конверсия антител IgG класса, определяемая у пациентов с литической инфекцией в отсутствие синтеза IgM, может свидетельствовать об активации специфического гуморального иммунитета в ответ на репликацию ГВ путем многократной сероконверсии IgG [1, 26, 103].

В таблице 35 представлены данные, характеризующие уровни вирус-специфических антител в сыворотке крови пациентов с латентной формой ГВИ. Высокие уровни противовирусных IgG к различным серотипам ГВ были выявлены и у пациентов с латентной формой инфекции. У представителей контрольной группы в сыворотке крови были выявлены антитела IgG класса к HSV1 со средней концентрацией $3,12 \pm 0,76$ (2,36-3,88) о.е., HSV2 – $0,31 \pm 0,06$ (0,25-0,37) о.е., КП менее 0,9; структурным антигенам CMV – $2,67 \pm 1,21$ (1,36-3,88) Е/мл (референсные значения – до 10 Е/мл); капсидным VCA EBV – $1,84 \pm 0,45$ (1,39-2,29) Е/мл (референсные значения – до 24 Е/мл) и ядерным антигенам EBNA EBV – $0,81 \pm 0,24$ (0,57-1,05) Е/мл (референсные значения – до 1,2 Е/мл). Эти показатели практически не отличались от значений у людей с литической ГВИ. Концентрации IgG- антител против HSV1 – $4,78 \pm 0,41$ (3,37-5,19) о.е. у больных с гингивитом были статистически достоверно ниже в 1,2 раза, чем у больных с литической формой инфекции, а против VCA EBV – $62,39 \pm 6,15$ (56,24-68,44) Е/мл – в 1,3 раза.

Уровни IgG- антител против HSV2, структурных CMV и ядерных EBNA EBV были равны $1,74 \pm 0,37$ (1,37-2,11) Е/мл, $18,38 \pm 8,06$ (10,32-26,44) Е/мл, $2,67 \pm 0,51$ (2,16-3,18) Е/мл, соответственно, и не отличались от показателей у больных с литической формой инфекции.

Таблица 35 – Уровни вирус-специфических антител в сыворотке крови пациентов с латентной ГВИ (М±Δ).

Группа Переменная	Ед. измер./ Референс. значения	Контрольная N=127	Гингивит N=65	ХП N=329	ХПЛ N=76	ХПС N=158	ХПТ N=95
IgG HSV1	КП (<0,9)	3,12±0,76 (2,36-3,88)	4,78±0,41 ^{*,#} (3,37-5,19)	6,56±0,15 [*] (6,41-6,71)	4,98±0,69 [*] (4,29-5,67)	7,06±0,81 ^{*,**,\$} (6,25-7,87)	7,64 ±0,79 ^{*,**,\$} (6,85-8,43)
IgG HSV2	КП (<0,9)	0,31±0,06 (0,25-0,37)	1,74 ±0,37 [*] (1,37-2,11)	3,70 ±0,60 ^{*,**} (3,10-4,30)	1,44 ±0,22 [*] (1,22-1,66)	3,89 ±0,65 ^{*,**} (3,24-4,44)	5,78 ±0,67 ^{*,**,\$} (5,11-6,45)
IgG CMV структурные (поздние)	Е/мл (до10)	2,67±1,21 (1,36-3,88)	18,38±8,06 (10,32-26,44)	27,23±1,83 ^{*,**} (25,40-29,06)	23,93±7,65 [*] (16,28-31,78)	21,48±7,87 [*] (13,61-29,35)	36,29±7,35 ^{*,**,\$} (28,94-43,64)
IgG VCA EBV (капсидные)	Е/мл (до 24)	1,84±0,45 (1,39-2,29)	62,39±6,15 (56,24-68,44)	102,00±3,67 ^{*,**} (99,33-106,66)	89,43±11,36 ^{*,**} (78,07-100,79)	104,32±10,24 ^{*,**} (94,08-114,56)	115,24±9,49 ^{*,**} (105,75-124,73)
IgG EBNA EBV (ядерные)	Е/мл (до 1,2)	0,81±0,24 (0,57-1,05)	2,67±0,51 (2,16-3,18)	4,36±0,19 ^{*,**} (4,17-4,55)	3,02±0,37 [*] (2,65-3,39)	4,96±0,53 ^{*,**,\$} (4,43-5,49)	5,11±0,55 ^{*,**,\$} (4,56-5,66)

Примечание: * - статистически достоверно значимая разница по сравнению с данными контрольной группы при $p < 0,05$,
 ** - статистически достоверно значимая разница по сравнению с данными больных с гингивитом при $p < 0,05$.

§ - статистически достоверно значимая разница по сравнению с данными больных ХПЛ.

- статистически достоверно значимая разница по сравнению с показателями больных с литической формой ГВИ.

Продукция IgG- антител к HSV1, HSV2, позднему CMV, капсидным VCA и ядерным антигенам EBNA EBV у больных ХП с латентной инфекцией увеличивалась в среднем до $6,56 \pm 0,15$ (6,41-6,71) о.е., $3,70 \pm 0,60$ (3,10-4,30) о.е., $27,23 \pm 1,83$ (25,40-29,06) Е/мл, $102,00 \pm 3,67$ (99,33-106,66) Е/мл и $4,36 \pm 0,19$ (4,17-4,55) Е/мл, соответственно. Тем не менее, значения концентраций антител к VCA EBV были статистически достоверно ниже в 1,2 раза ниже, чем у больных с продуктивной формой ГВИ. Ко всем изучаемым антигенам у пациентов вырабатывались антитела, содержание которых увеличивалось в зависимости степени тяжести пародонтита.

Таким образом, изучение показателей гуморального звена адаптивного иммунитета выявило высокие уровни концентраций противовирусных антител в сыворотке крови больных гингивитом и ХП различных степеней тяжести как с литическим, так и с латентным течением ГВИ.

4.3. Исследование влияния продуктивной формы герпесвирусной инфекции на клинико-стоматологические показатели

Анализ клинических показателей у пациентов с различными формами воспалительных заболеваний тканей пародонта показал, что они зависят от наличия или отсутствия у пациентов активной стадии ГВИ, оцениваемой соответствующими маркерами (присутствие вирусной ДНК в области зубодесневой борозды и/или противовирусных антител литической инфекции в сыворотке крови).

Из таблицы 36 видно, что у пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта, сопровождающимися литической формой инфекции ГВ, наблюдалось ухудшение гигиенического состояния полости рта. При этом у больных гингивитом наибольшее влияние на прирост индекса РМА оказал HSV1 – прирост его значений составил 4,4% при $p < 0,05$. В присутствии CMV индекс РМА увеличился на 4,0%, HSV2 – 3,4% и EBV – 3,1%. У пациентов с ХП наибольшее патологическое влияние оказал HSV2 – прирост в 6,4% (4,8% при ХПЛ, 6,4% при ХПС, 8,1% при ХПТ) был в 1,9 раза

выше, чем у больных гингивитом. Далее по влиянию на состояние индекса гигиены вирусы можно расположить в ряду: EBV (прирост РМА =5,1% в 1,7 раза больше, чем при гингивите), CMV (прирост РМА =5,4% в 1,4 раза больше, чем при гингивите) и HSV1 (прирост РМА =5,8% в 1,3 раза больше, чем при гингивите).

Активная фаза ГВИ у больных ХП сопровождалась ухудшением состояния гигиены полости рта и коррелировала со степенью тяжести пародонтита: у больных ХПТ индекс РМА был больше, чем у больных ХПЛ в присутствии HSV1 в 2,5 раза, EBV – в 1,8 раза, HSV2 – в 1,7 раза и CMV – в 1,3 раза ($p<0,05$).

Таблица 36 – Зависимость индекса РМА от наличия ДНК ГВ и антител – маркеров активации ГВИ

Маркеры активации ГВИ	Подгруппа	РМА, %					
		контрольная	гингивит	ХП	ЛС	СС	ТС
	Me ($x_{0,25}; x_{0,75}$) [мин. – макс.]	0,0 (0,0) [0,0-2,1]	47,2 (42,4;52,8) [40,8-54,7]*	62,5 (56,9;66,5) [53,8-70,6]*	51,7 (43,7;58,6) [42,3-62,6]*	63,5 (59,3;67,8) [56,7-72,4]*, **	72,3 (69,6;73,5) [67,8-76,7]*, **
HSV1	+	1,05	47,75	62,5	52,15	64,55	72,28
	–	1,04	43,33	56,7	49,27	58,07	65,09
	прирост	0,01 ($p>0,05$)	4,42 ($p<0,05$)	5,80 ($p<0,05$)	2,88 ($p>0,05$)	6,48 ($p<0,05$)	7,19 ($p<0,05$)
HSV2	+	1,05	46,67	66,29	58,21	67,53	73,15
	–	1,02	43,30	59,90	53,39	59,16	65,04
	прирост	0,03 ($p>0,05$)	3,37 ($p<0,05$)	6,39 ($p<0,05$)	4,82 ($p<0,05$)	6,37 ($p<0,05$)	8,11 ($p<0,05$)
CMV	+	1,05	47,05	61,6	57,16	65,94	71,34
	-	1,04	43,06	57,2	53,47	60,36	65,07
	прирост	0,01 ($p>0,05$)	3,99 ($p>0,05$)	5,40 ($p<0,05$)	4,69 ($p<0,05$)	5,58 ($p<0,05$)	6,27 ($p<0,05$)
EBV	+	1,04	45,96	62,54	54,15	66,34	72,15
	-	1,02	42,87	57,43	51,72	60,48	66,09
	прирост	0,02 ($p>0,05$)	3,09 ($p<0,05$)	5,11 ($p<0,05$)	3,43 ($p<0,05$)	5,86 ($p<0,05$)	6,06 ($p<0,05$)

Примечание: Me ($x_{0,25}; x_{0,75}$) – медиана и интерквартильный размах, [мин. – макс.] – минимальное и максимальные значения оцениваемых параметров, * - статистически достоверно значимые различия по сравнению со значениями в контрольной группе, ** - статистически достоверно значимые различия по сравнению с показателями у пациентов с ХПЛ.

Таким образом, литическая форма ГВИ сопровождалась ухудшением состояния гигиены полости рта у больных гингивитом и в еще большей степени у больных ХП всех степеней тяжести заболевания.

Нами также показано, что литическая форма ГВИ также влияла на индекс кровоточивости десен. Статистически достоверное увеличение SBI на 0,04% наблюдалось у больных гингивитом с активной формой инфекции, обусловленной HSV1 и EBV ($p < 0,05$). На индекс SBI у больных ХП влияли все типы вирусов: HSV1 и EBV – на 0,05%, HSV2 – на 0,06% и EBV – на 0,04%. Но у больных ХПЛ увеличение кровоточивости десен вызывали только HSV1 на 0,06% и HSV2 на 0,04%. У пациентов с ХПС все вирусы индуцировали увеличение кровоточивости на 0,04 - 0,06% (больше всего HSV1), у больных ХПТ – на 0,04 - 0,08%, максимальный ответ также вызывали HSV1 (Таблица 37).

Итак, персистенция HSV1 и EBV наибольшим образом влияла на показатели кровоточивости десен как у больных гингивитом, так и больных ХП. У больных ХП они могут быть связаны также с HSV2 и CMV.

На степень тяжести деструктивных изменений в тканях пародонта, оцениваемую с помощью пародонтального индекса PI влияли только HSV1 (увеличение PI = 0,25 баллов) и HSV2 (увеличение PI = 0,40 баллов) при $p < 0,05$ у больных ХПС. При тяжелой степени пародонтита увеличение тяжести деструктивных изменений в тканях пародонта было ассоциировано с HSV1 (рост PI = 0,22 баллов), HSV2 (рост PI = 0,21 баллов), CMV (рост PI = 0,14 баллов) и EBV (рост PI = 0,13 баллов) при $p < 0,05$ (Таблица 38).

Следовательно, деструктивные изменения тканей пародонта были наиболее выражены у больных ХПТ, имеющих маркеры литической инфекции всех изучаемых нами ГВ.

Таблица 37 – Зависимость индекса SBI от наличия ДНК ГВ и антител – маркеров активации ГВИ

Маркеры активации ГВИ	Подгруппа	SBI, баллы					
		контрольная	гингивит	ХП	ЛС	СС	ТС
	Me ($x_{0,25}; x_{0,75}$) [мин. – макс.]	0,18 (0,16;0,21) [0,13-0,23]	0,26 (0,24;0,28) [0,20-0,32]*	1,22 (0,76;1,64) [0,82-1,82]*	0,41 (0,38;0,43) [0,36-0,45]*	1,33 (1,29;1,37) [1,28-1,44]*	2,26 (2,24;2,28) [2,13-2,73]*
HSV1	+	0,21	0,27	1,32	0,41	1,36	2,44
	–	0,19	0,23	1,27	0,35	1,30	2,36
	прирост	0,02 ($p>0,05$)	0,04 ($p<0,05$)	0,05 ($p<0,05$)	0,06 ($p<0,05$)	0,06 ($p<0,05$)	0,08 ($p<0,05$)
HSV2	+	0,20	0,27	1,28	0,39	1,35	2,42
	–	0,19	0,25	1,22	0,35	1,30	2,37
	прирост	0,01 ($p>0,05$)	0,02 ($p>0,05$)	0,06 ($p<0,05$)	0,04 ($p<0,05$)	0,05 ($p<0,05$)	0,05 ($p<0,05$)
CMV	+	0,21	0,26	1,30	0,39	1,36	2,43
	-	0,20	0,25	1,25	0,37	1,32	2,39
	прирост	0,01 ($p>0,05$)	0,01 ($p>0,05$)	0,05 ($p<0,05$)	0,02 ($p>0,05$)	0,04 ($p<0,05$)	0,04 ($p<0,05$)
EBV	+	0,21	0,27	1,31	0,40	1,35	2,44
	-	0,20	0,23	1,26	0,38	1,31	2,38
	прирост	0,01 ($p>0,05$)	0,04 ($p<0,05$)	0,05 ($p<0,05$)	0,02 ($p>0,05$)	0,04 ($p<0,05$)	0,06 ($p<0,05$)

Примечание: Me ($x_{0,25}; x_{0,75}$) – медиана и интерквартильный размах, [мин. – макс.] – минимальное и максимальные значения оцениваемых параметров, * - статистически достоверно значимые различия по сравнению со значениями в контрольной группе, ** - статистически достоверно значимые различия по сравнению с показателями у пациентов с ХПЛ.

Таблица 38 – Зависимость PI от наличия ДНК ГВ и серологических маркеров активации ГВИ

Маркеры активации ГВИ	Подгруппа	PI, баллы					
		контрольная	гингивит	ХП	ЛС	СС	ТС
	Me ($x_{0,25}; x_{0,75}$) [мин. – макс.]	0,0 (0,0;0,0) [0,00-0,06]	0,43 (0,22;0,65) [0,14-0,70]	5,03 (4,82;5,33) [4,69-5,42]	3,79 (3,57;4,03) [3,53-4,11]	4,85 (4,64;5,23) [4,32-5,35]	6,46 (6,25;6,72) [6,23-6,81]
HSV1	+	0,03	0,42	5,25	4,11	5,01	6,64
	–	0,03	0,39	5,01	3,98	4,76	6,42
	прирост	0,00 ($p>0,05$)	($p>0,05$)	0,24 ($p<0,05$)	0,13 ($p>0,05$)	0,25 ($p<0,05$)	0,22 ($p<0,05$)
HSV2	+	0,03	0,41	5,20	3,88	5,20	6,53
	–	0,02	0,41	4,91	3,88	4,80	6,32
	прирост	0,01 ($p>0,05$)	0,00 ($p>0,05$)	0,29 ($p<0,05$)	0,00 ($p>0,05$)	0,40 ($p<0,05$)	0,21 ($p<0,05$)
CMV	+	0,04	0,42	5,17	4,11	4,88	6,53
	-	0,03	0,40	5,06	3,89	4,90	6,39
	прирост	0,01 ($p>0,05$)	0,02 ($p>0,05$)	0,11 ($p>0,05$)	0,22 ($p>0,05$)	0,02 ($p>0,05$)	0,14 ($p<0,05$)
EBV	+	0,03	0,42	5,20	4,13	4,91	6,56
	-	0,02	0,41	5,11	4,04	4,86	6,43
	прирост	0,01 ($p>0,05$)	0,01 ($p>0,05$)	0,09 ($p>0,05$)	0,09 ($p>0,05$)	0,05 ($p>0,05$)	0,13 ($p<0,05$)

Примечание: Me ($x_{0,25}; x_{0,75}$) – медиана и интерквартильный размах, [мин. – макс.] – минимальное и максимальные значения оцениваемых параметров, * - статистически достоверно значимые различия по сравнению со значениями в контрольной группе, ** - статистически достоверно значимые различия по сравнению с показателями у пациентов с ХПЛ.

Таблица 39 – Зависимость индекса рельефа десневой борозды (ПК) от наличия микробов и серологических маркеров активации ГВИ

Вид микробов и антитела – маркеры активации ГВИ	Подгруппа	ПК, мм					
		контрольная	гингивит	ХП	ЛС	СС	ТС
	Me ($x_{0,25}; x_{0,75}$) [мин. – макс.]	1,1 (0,9;1,3) [0,0-1,5]	2,0 (1,5;2,5) [1,2-2,7]	5,1 (4,6;5,7) [3,9-6,3]	3,3 (3,0;3,5) [2,0-4,0]	5,4 (4,5;5,4) [3,5-7,0]	6,5 (6,2;6,8) [6,1-8,2]
HSV1	+	0,76	1,95	5,53	3,36	5,32	7,65
	–	0,74	1,94	4,81	3,14	4,90	6,47
	прирост, мм	0,02 ($p>0,05$)	0,01 ($p>0,05$)	0,72 ($p<0,05$)*	0,22 ($p>0,05$)	0,42 ($p<0,05$)*	1,18 ($p<0,05$)*
HSV2	+	0,76	1,95	5,84	3,63	5,75	7,69
	–	0,74	1,92	4,94	3,20	4,91	6,46
	прирост	0,02 ($p>0,05$)	0,02 ($p>0,05$)	0,90 ($p<0,05$)*	0,43* ($p<0,05$)	0,84 ($p<0,05$)*	1,23 ($p<0,05$)*
CMV	+	0,76	1,95	5,45	3,39	5,59	7,45
	-	0,74	1,92	5,07	3,24	5,07	6,49
	прирост	0,02 ($p>0,05$)	0,02 ($p>0,05$)	0,38 ($p<0,05$)*	0,15 ($p>0,05$)	0,52 ($p<0,05$)*	0,98 ($p<0,05$)*
EBV	+	0,76	1,95	5,33	3,57	5,45	7,59
	-	0,74	1,94	4,81	3,24	4,86	6,57
	прирост	0,02 ($p>0,05$)	0,01 ($p>0,05$)	0,52 ($p<0,05$)*	0,33* ($p<0,05$)	0,59 ($p<0,05$)*	1,02 ($p<0,05$)*

Примечание: Me ($x_{0,25}; x_{0,75}$) – медиана и интерквартильный размах, [мин. – макс.] – минимальное и максимальные значения оцениваемых параметров, * - статистически достоверно значимые различия по сравнению со значениями в контрольной группе, ** - статистически достоверно значимые различия по сравнению с показателями у пациентов с ХПЛ.

Проведенные исследования выявили, что литическая форма ГВИ не оказала значительного влияния на деструктивные процессы в тканях пародонта у пациентов с гингивитом. Вместе с тем у больных ХП увеличение глубины пародонтальных карманов было связано с наличием всех типов вирусов (Таблица 39). В присутствие HSV2 средняя величина пародонтальных карманов выросла на 0,9 мм, HSV2 – на 0,72 мм, CMV – на 0,38 мм и EBV – на 0,52 мм. У больных ХПЛ прирост ПК был связан с HSV2 (0,43 мм) и EBV (0,33 мм). В присутствие HSV1 глубина пародонтальных карманов увеличивалась в среднем на 0,42 мм у больных ХПС (в 1,9 раз больше, чем у больных ХПЛ) и на 1,2 мм – у больных ХПТ (в 2,8 раз больше, чем у больных ХПС). При ХПС наличие HSV2 приводило к увеличению глубины пародонтальных карманов на 0,84 мм (в 2 раза больше, чем у больных ХПЛ), при ХПТ – на 1,23 мм (в 1,5 раза больше, чем у больных ХПС). У больных ХПС при цитомегаловирусной инфекции глубина пародонтальных карманов увеличивалась на 0,52 мм (в 3,5 раза больше, чем при ХПЛ), у больных ХПТ – на 0,98 мм (в 1,9 раз больше, чем при ХПС). Глубина пародонтальных карманов у больных ХПС, инфицированных EBV, увеличивалась на 0,59 мм (в 1,8 раз больше, чем при ХПЛ); у больных ХПТ – на 1,02 мм (в 1,96 раза, чем при ХПС).

Итак, активная форма литической инфекции ГВ оказывала значительный вклад в деструктивные процессы тканей пародонта, приводящие к увеличению глубины пародонтальных карманов на 0,22 – 0,43 мм у больных ХПЛ, 0,42 – 0,84 мм у больных ХПС и 0,98 – 1,23 мм – у больных ХПТ.

Со слов пациентов было установлено, что во всех группах пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта число людей имеющих ГВИ в анамнезе было в 3 – 4 раза больше, чем среди людей контрольной группы (Таблица 40).

Таблица 40 – Распределение обследованных пациентов по наличию ГВИ в анамнезе (n,%)

Группа	Всего	Женщин	ГВИ в анамнезе	Мужчин	ГВИ в анамнезе	Всего ГВИ
Здоровые	151	93 (61,6)	8 (8,6)	58 (38,4)	6 (10,3)	14 (9,3)
Гингивит	122	68 (55,7)	26 (38,2)*	54 (35,7)	23 (42,6)*	49 (40,2)*
ХПЛ	138	75 (54,3)	26 (34,7)*	63 (45,7)	22 (34,9)*	48 (34,8)*
ХПС	289	141 (48,8)	56 (39,7)*	148 (51,2)	52 (35,1)*	108 (37,4)*
ХПТ	227	116 (51,1)	49 (42,2)*	111 (48,9)	38 (34,2)*	87 (38,3)*
ХП	654	332 (50,8)	131 (20,0)*	322 (49,2)	112 (17,1)*	153 (23,4)*
Итого:	927	493 (53,18)	165 (33,4)*	434 (46,82)	141 (32,4)*	306 (33,0)*

В подгруппах людей с литической и латентной формами ГВИ, установленной нами на момент стоматологического и клинико-лабораторного обследования, наблюдалась разная частота распространенности инфекционно-воспалительной патологии. Так из таблицы 41 видна четкая статистическая достоверная разница в количестве людей, часто болеющих (более 4 раз в год) ОРВИ и имеющих активную форму ГВИ по сравнению с индивидуумами с латентной ГВИ во всех группах больных с воспалительными заболеваниями тканей пародонта.

Таблица 41 – Частота распространения ОРВИ (n,%)

Группа	Литическая форма ГВИ	Доля от количества людей в группе	Латентная форма ГВИ	Доля от количества людей в группе	χ^2	p
контрольная	5/10 (50%)	3%	16/127 (13%)	11%	9,99	0,002*
гингивит	15/48 (31%)	12%	9/65 (14%)	7%	5,00	0,025*
ХПЛ	16/47 (34%)	12%	10/76 (13%)	7%	7,6	0,0006*
ХПС	42/113 (37%)	15%	32/158 (23%)	11%	9,5	0,002*
ХПТ	56/127 (44%)	25%	28/95 (30%)	13%	12,7	0,000*
ХП	114/287 (40%)	17%	70/329 (21%)	12%	24,1	0,000*
Всего:	134/345 (39%)	14%	95/521 (18%)	10%	106,0	0,000*

Проявления назофарингеальной патологии (тонзиллит и хронический гайморит) также чаще наблюдались у больных с гингивитом и ХП и литической формой ГВИ за исключением больных ХПЛ (Таблица 42).

Таблица 42 – Частота тонзиллита и хронического гайморита (n,%)

Группа	Литическая форма ГВИ	Доля от количества людей в группе	Латентная форма ГВИ	Доля от количества людей в группе	χ^2	p
контрольная	2/10 (20%)	1%	12/127 (9%)	8%	1,42	0,234
гингивит	17/48 (35%)	14%	11/65 (17%)	9%	5,07	0,024*
ХПЛ	13/47 (28%)	9%	16/76 (21%)	12%	0,704	0,402
ХПС	48/113 (42%)	17%	31/158 (20%)	11%	16,50	0,000*
ХПТ	52/127 (41%)	23%	25/95 (26%)	11%	5,13	0,023*
ХП	113/287 (39%)	17%	72/329 (22%)	11%	22,3	0,000*
Всего:	134/345 (39%)	14%	95/521 (18%)	10%	45,3	0,000*

Большая частота заболеваний ЖКТ у больных с литической формой ГВИ, по сравнению с пациентами с латентной ГВИ была отмечена только у больных гингивитом (Таблица 43).

Таблица 43 – Частота заболеваний ЖКТ (n,%)

Группа	Литическая форма ГВИ	Доля от количества людей в группе	Латентная форма ГВИ	Доля от количества людей в группе	χ^2	p
контрольная	1/10 (10%)	0,7%	14/127 (11%)	9%	0,092	0,920
гингивит	27/48 (56%)	22%	56/65 (86%)	46%	12,70	0,000*
ХПЛ	32/47 (68%)	23%	69/76 (91%)	50%	10,20	0,001*
ХПС	69/113 (61%)	24%	96/158 (61%)	33%	0,003	0,960
ХПТ	76/127 (60%)	33%	49/95 (52%)	22%	1,51	0,219
ХП	177/287 (62%)	27%	214/329 (65%)	33%	0,752	0,386
Всего:	205/345 (59%)	22%	284/521 (55%)	31%	2,04	0,154

Таким образом, в результате комплексного клинико-лабораторного обследования больных с применением современных методов лабораторной диагностики был установлен состав специфической микробиоты в биопленке зубодесневой борозды, включающей пародонтопатогенные виды бактерий и представителей семейства *Herpesviridae*, выявлены типы инфицирующих вирусов и формы ГВИ, что, по-видимому, позволит в дальнейшем скорректировать лечебные мероприятия, направленные на снижение нагрузки ГВ в тканях пародонта при рассматриваемой патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальной проблемой стоматологии являются воспалительные заболевания пародонта, вызванные пародонтопатогенами. Однако существующая теория бактериальной биопленки, ключевым представителем которой является *P. gingivalis*, не может объяснить, почему у пациентов, не имеющих специфические виды патогенных бактерий в тканях пародонта, все же развиваются воспалительные заболевания пародонта [64, 149, 195].

В ряде исследований было установлено, что ГВ человека можно отнести к этиологическим факторам пародонтита. Хотя первые сообщения о связи вирусов семейства *Herpesviridae* с ХП появились в 1996 году, их точная роль в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта до настоящего времени не установлена. Ассоциации ГВ с пародонтитом в различных исследованиях варьируют от 0 до 100% [35, 51, 63, 102, 137, 185]. Связано это с недостаточным количеством сравнимых показателей, получаемых в различных исследованиях.

ГВ вызывают обширный спектр инфекционных патологий, клинические проявления которых чрезвычайно разнообразны [12]. Несмотря на то, что до 90% взрослого населения инфицировано несколькими серотипами ГВ для большинства из них характерна бессимптомная персистенция вирусов со сменой латентной и литической фаз инфекции. Не более, чем у 15% инфицированных ГВ наблюдаются клинические признаки [14, 33, 36, 88, 210].

Большинство современных исследований посвящено изучению механизмов латентности и реактивации ГВ, особенно в период беременности [1, 7, 71, 117, 173]. Информация о предикторах активации ГВИ и возможности ее профилактики у больных с воспалительными заболеваниями полости рта отсутствует. Не разработаны критерии менеджмента латентных ГВИ при этих заболеваниях [194].

Изучение особенностей иммунобиологической защиты организма, включая биопленку полости рта, локальный и системный иммунный статус, полиморфизм генов HLA системы и регуляторных цитокинов для оценки

генетической опосредованности иммунного ответа на ГВ в составе биопленки или компартментах латентности дополнит представления о ГВИ. Определение состояния перехода латентной фазы в литическую укажет на новые возможности профилактики и этиопатогенетического лечения воспалительных заболеваний полости рта [49, 50].

Многие проведенные ранее исследования были посвящены определению вирусов у больных ХП и людей со здоровым пародонтом [62, 63, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 192, 193, 194, 195, 196, 219]. Основной проблемой оценки полученных результатов является недостаточное количество обследованных людей, а также разные способы забора исследуемого материала и способа оценки (ИФА, иммунофлюоресценция, качественная ПЦР, очень редко – количественная ПЦР и секвенирование еще не позволяют делать определенные выводы). В последнее время было проведено несколько оценочных работ на основе мета-анализа, в которых общее количество обследованных не превышало 600 человек. Оценивали, в основном, распространенность EBV и CMV [118, 135, 136, 219].

Сотрудники нашей кафедры, совместно с кафедрами стоматологического профиля МГМСУ проводили исследования роли ГВ при воспалительных заболеваниях полости рта с 2004 года. Были изучены параметры антителообразования к ГВ при ХГП, характеризующие общую инфицированность организма человека. Выявлены маркеры ДНК HSV 1 и 2 типов и CMV человека в содержимом пародонтальных карманов у больных ХГП разных степеней тяжести, а также при периимплантитах и в зубодесневой борозде людей со здоровым пародонтом с помощью ПЦР [47, 49, 50, 52, 58, 69,].

Несмотря на очевидную медико-социальную значимость, системные исследования распространенности ГВ у больных воспалительными заболеваниями тканей пародонта не проводили как в нашей стране, так и за рубежом.

Цель нашего исследования заключалась в повышении эффективности диагностики воспалительных заболеваний пародонта на основании выявления взаимосвязей между представителями пародонтопатогенной микробиоты и коинфицирующих вирусных агентов семейства *Herpesviridae*.

Дизайн исследования включал:

- Получение добровольного информированного согласия пациентов на проведение клинических и клинико-лабораторных обследований.
- Изучение заключений врачей стоматологов, основанных на осмотре челюстно-лицевой области, слизистой оболочки полости рта, зубных рядов и альвеолярного отростка, определении прикуса (окклюзии), гигиенических (РМА и ОНІ-s) и пародонтальных индексов (SBI, CPITN, PI, индекса рельефа десны у людей здоровым пародонтом и больных гингивитом, глубины пародонтальных карманов у больных ХП легкой, средней и тяжелой степеней), рентгенологических исследований.
- Лабораторные исследования (определение общей инфицированности ГВ обследованной когорты людей московского региона и формы ГВИ с помощью диагностических лабораторных серологических маркеров острой и латентной фазы ГВИ в сыворотке периферической крови; молекулярных маркеров вирусов семейства *Herpesviridae* (HSV1, HSV2, CMV и EBV) и приоритетных пародонтопатогенных видов бактерий в области зубодесневой борозды с помощью молекулярно-генетических методов.
- Выявление и оценку взаимосвязей компонентов формируемых микробных ассоциаций статистическими методами исследований.

Нами были обследованы 927 человек в возрасте от 18 до 75 лет – 493 (53%) женщины и 434 (46%) мужчины. В контрольную группу вошел 151 человек со здоровым пародонтом в возрасте от 18 до 64 лет.

На основании эпидемиологических, клинико-анамнестических и лабораторных данных были выделены 4 основные группы больных:

- 1) гингивитом – 122 человека в возрасте от 18 до 50 лет.
- 2) ХП легкой степени – 138 человек в возрасте от 18 до 75 лет.

3) ХП средней степени тяжести – 289 человек в возрасте от 18 до 75 лет.

4) ХП тяжелой степени – 227 человек в возрасте от 18 до 70 лет.

Всего в исследовании участвовали 654 человека с ХП, 332 (51%) женщины и 322 (49%) мужчин.

Целью серологических исследований являлось подтверждение наличия герпетической инфекции, дифференцировки типов инфицирующих вирусов и формы ГВИ. Дифференцирование формы инфекции проводили с учетом методических рекомендаций, в том числе фирмы - производителя диагностических наборов и литературных данных [3, 14, 42, 46, 48, 103].

В нашей работе чаще всего встречались варианты, свидетельствующие о реактивации латентной инфекции или реинфекции, латентной инфекции или возможной вялотекущей хронической инфекции.

На момент обследования у пациентов отсутствовала острая вирусная инфекция. По данным опроса 306 (33 %) человек указали на наличие в анамнезе инфекций, вызываемых вирусами семейства *Herpesviridae*, из них 243 (37%) больных ХП: 48 (35%) человек с ХПЛ, 108 (37%) – с ХПС, 87 (38%) – с ХПТ), а также 14 (9%) здоровых людей и 49 (40%) больных гингивитом. Статистически достоверная разница наблюдалась между количеством здоровых людей, имеющих в анамнезе ГВ и больных всех обследованных групп. Среди больных с воспалительными заболеваниями полости рта этой разницы не отмечено, как и у пациентов разного пола.

Клинических признаков герпетического стоматита и/или гингивостоматита в виде пузырьковых высыпаний, увеличения лимфатических узлов, повышения температуры тела и др. при первичном обследовании пациентов мы также не выявили.

Общую инфицированность ГВ устанавливали при выявлении IgM и/или IgG - антител разной авидности, хотя бы к одному из изучаемых нами возбудителей ГВИ – HSV1 и 2 типов, CMV и EBV.

Установлено, что 84% людей со здоровым пародонтом имели высокоавидные IgG - антитела против HSV1 типа, 89% больных гингивитом и

92% больных ХП. Частота выявления этого типа антител была статистически достоверно выше у больных ХПС, ХПТ и ХП в целом, чем у здоровых людей.

Высокоавидные IgG - антитела против HSV 2 типа выявлены у 12% больных гингивитом, 9% больных ХП (от 7% у больных с ХПЛ, до 12% у больных ХПТ) при полном отсутствии у здоровых людей ($p < 0,05$).

Частота IgM-CMV у больных ХП составила 3,5%, предранних IgG-CMV-IEA – 18%, поздних IgG-CMV – 67% ($p < 0,05$). Только 1% людей со здоровым пародонтом и около 7% больных гингивитом имели предранние IgG-антитела к CMV, а поздние IgG-антитела к CMV – 11% и 22%, соответственно.

Антитела IgG класса к капсидному VCA-EBV имели 55% людей со здоровым пародонтом и 57% – к ядерному EBNA антигену EBV. Серопозитивными на наличие EBV были 80% человек с гингивитом, при этом у 11% человек были выявлены IgM-антитела к капсидному антигену VCA-EBV, 5% – IgG-антитела к раннему антигену EA-EBV, 68% – IgG-VCA-EBV и у 78% человек – IgG-EBNA-EBV. Приблизительно с такой же частотой эти типы антител были выявлены у больных ХП с незначительным ростом в зависимости от степени тяжести пародонтита. Частота статистически достоверно выше, чем у здоровых людей.

Таким образом, показатель общей инфицированности ГВ варьировал от 91% у людей со здоровым пародонтом, до 96% – у больных гингивитом и ХП разных степеней тяжести. Эти данные соответствуют распространенности ГВ в развивающихся странах, причем они выше, чем уровни инфицирования в других регионах, таких как в Соединенных Штатах (49%), Африке (87%), восточном Средиземноморье (75%), Европе (69%), Юго-восточной Азии (59%), Западной части Тихого океана (74%) и Тайване (63,2%), в среднем (67%) [155, 187].

В развивающихся странах инфицирование EBV обычно происходит в раннем детстве и с возрастом доля инфицированных людей увеличивается. Wen L. et al. (2018) показали, что у обследованных ими доноров крови

инфицирование EBV произошло в ранней стадии жизни и почти достигло пика к 20 годам. При этом общая серопозитивность EBV IgG составила 95,4% и соответствовала мировому уровню [216].

Сероэпидемиологические исследования показали более низкую инфицированность CMV в развитых странах, чем в развивающихся, а также корреляцию между частотой инфицирования и социально-экономическим фоном. Например, оценки серопозитивности ЦМВ в США широко варьируют от 21% до 95%, но имеют среднюю общую распространенность примерно 50%, тогда как в Индии, Турции, Корее и Бразилии уровень инфицирования более 95% [214].

Активность ГВИ мы определяли по наличию в сыворотке крови обследованных людей IgM-антител и авидности IgG-антител к HSV1 и HSV2, IgG-антител к предранним IEA и поздним антигенам CMV, ранним антигенам EA-EBV, IgM и IgG-антител к капсидному антигену (VCA-EBV), а также IgG-антител к ядерному антигену EBNA. Эти серологические показатели позволяют установить активность каждой из ГВИ вне зависимости от того, в одиночном или сочетанном виде они определяются у пациентов.

В результате установлено, что 9% людей со здоровым пародонтом, 7% больных гингивитом и 6% ХП, в том числе только 2% больных ХПТ не были инфицированы ГВ, что статистически достоверно в 4 раза меньше, чем в контрольной группе.

Латентную форму инфекции имели 84% людей со здоровым пародонтом, 43% больных гингивитом, 44% – ХПЛ, ХПС и только 23% больных ХПТ, всего 37% больных ХП.

При латентной форме ГВИ чаще всего определяли антитела высокой авидности IgG класса против HSV1, а также IgG-антитела против капсидного VCA и ядерного EBNA EBV, свидетельствующие о моноинфекции ГВ как людей со здоровым пародонтом (в 25% и 38% случаев), так и больных гингивитом (9% и 10% случаев), а также ХП (8% и 10% наблюдений). То есть у больных с воспалительными заболеваниями тканей пародонта

относительная частота встречаемости латентной формы моноинфекции HSV1 была в 2,3 и 2,5 раза меньше, а EBV- инфекции в 4,3 и 3,8 раза, чем у здоровых людей. Тем не менее, у больных гингивитом и ХП различной степени тяжести частота появления антител против HSV2 (на 4,1% и 2,1%) и CMV (на 2,8% и 1,9%) была выше, чем в контрольной группе.

Также были определены несколько вариантов лабораторных маркеров смешанной латентной ГВИ. Наиболее частый вариант – одновременное наличие у одного и того же человека антител против HSV1 и EBV (у 14% здоровых людей, 10% больных гингивитом и 3,5% - 5,8% больных ХП). Значительно реже (в 0,8% - 4,2% случаев) одновременно встречались HSV1 и CMV. Антитела к EBV и CMV определили у 1% больных гингивитом и 2% - 3% больных ХП, но не у здоровых людей. В единичных случаях отмечена смешанная инфекция HSV1, HSV2, CMV и HSV1, HSV2, EBV у больных ХП, а также HSV1, CMV и EBV во всех группах обследованных людей.

Маркеры **литической инфекции** выявлены: у 7% практически здоровых людей, 50% больных гингивитом, 46% – ХПЛ, 50% – ХПС, и у 74% больных ХПТ ($p < 0,05$), всего у 57% больных ХП.

Количество людей с активной инфекцией было статистически достоверно больше, чем субъектов с латентной формой инфекции в 1,1 -1,2 раза в группе больных гингивитом, ХПЛ и ХПС, при ХПТ – в 3,2 раза и в целом при ХП – в 1,6 раза, в контрольной группе людей со здоровым пародонтом – в 12,7 раза.

Следует отметить, что нами были определены 5 вариантов наличия диагностических маркеров литической формы ГВИ у людей с воспалительными заболеваниями полости рта:

- моноинфекция, при которой определяли ДНК ГВ в биопленке из участков зубодесневой борозды, так и антитела к этим видам ГВ в сыворотке периферической крови (ДНК+, АТ+),
- моноинфекция – ДНК выявлена, антител нет (ДНК+, АТ-),
- смешанная инфекция ГВ (ДНК+, АТ+),

- моноинфекция, при которой определены антитела, но ДНК не выявлена (ДНК-, АТ+),
- смешанная – определены АТ, ДНК отсутствует (ДНК-, АТ+).

С помощью ПЦР продуктивная форма ГВИ была диагностирована у 10 (7%) людей со здоровым пародонтом, 48 (39%) больных гингивитом, 287 (44%) больных ХП: 47 (34%), 113 (89%) и 127 (56%) больных ХПЛ, ХПС и ХПТ, соответственно. В тоже время, применяя серологические методы исследований для определения антител – маркеров литической формы ГВИ, мы подтвердили наличие продуктивной ГВИ у этих людей, но также получили данные, позволяющие утверждать, что еще у 11 (9%) человек с гингивитом и 76 (12%) больных ХП: 16 (12%) человек с ХПЛ, 23 (8%) – с ХПС и 37 (16%) – с ХПТ наблюдалась активная ГВИ.

Еще у 2 (1,6%) пациентов с гингивитом, 12 (1,8%) больных ХП: 7 (2,4%) человек с ХПС и 5 (2,3%) – с ХПТ была выявлена ДНК в материале из зубодесневой борозды при отсутствии антител. Это может свидетельствовать о начале рецидивирующей инфекции или выраженной иммуносупрессии.

Подобный феномен обычно встречается у людей со СПИД и реципиентов трансплантатов [73]. Он также наблюдается у беременных женщин [1, 6, 57]. Wen Le и соавт (2018) связывают наличие ДНК HSV1, CMV и EBV в образцах крови доноров центрального Китая при отсутствии специфических противовирусных антител IgM класса возможным латентным статусом вирусов, хотя они не определяли другие типы антител – маркеров литической инфекции [216].

На самом деле, сероконверсия как подтверждение первичной инфекции имеет ограниченное применение, поскольку появление IgM происходит иногда с задержкой. Поэтому для прогнозирования клинических исходов в некоторых случаях исследуется наличие вирусной геномной ДНК, но результаты могут варьировать в зависимости от метода исследования [121].

Длительная персистенция ГВ также может приводить к иммуносупрессии. С нею может быть связана высокая частота активных форм

ГВИ у пациентов старшей возрастной группы, которая наблюдалась не только у обследованных нами пациентов, но и в других исследованиях [2, 4, 32, 162].

Новиковой А.С. (2006) определены два иммунологических варианта изменений иммунного статуса у больных ХГП средней и тяжелой степенями тяжести – с «высокой» и «низкой» реактивностью, ассоциированные с инфицированием ГВ [52].

ХП, обусловленный инфекционными факторами разной природы (бактерии разной степени патогенности, вирусы и др.), возникает и протекает на фоне измененного иммунного статуса больных и/или нарушения местных механизмов иммунной защиты ротовой полости [35, 64, 65, 69, 79, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 190, 194].

По данным Хисматуллиной Ф.Р. (2008) [62] в ротовой жидкости у 88% больных ХГП были выявлены антитела IgG класса к ВПГ - 1, 2 типов, к ВЭБ – у 13% и ЦМВ – у 60% больных. Антитела IgM класса к ВПГ - 1,2 определили у 12% пациентов с ХГП, к ВЭБ в 1% и ЦМВ в 4% случаев. Частота сероположительных проб не коррелировала со степенью активности воспаления в пародонте. Возможно, отсутствие ДНК ГВ в биопленке у части пациентов могло быть обусловлено связыванием с антителами и выведением их в составе иммунных комплексов или в результате фагоцитоза.

Маркеры продуктивной моноинфекции мы обнаружили у 7% людей со здоровым пародонтом, 30% больных гингивитом, 40% больных ХП (32%-50% при разных степенях тяжести). Чаще всего ГВИ была вызвана HSV1 и EBV, особенно при ХПТ. Продуктивной формы HSV2 - моноинфекции не наблюдалось.

Сочетанные формы ГВИ обнаружены у 20% пациентов с гингивитом и 19% (от 13% до 25%) больных ХП. Чаще отмечались ассоциации литической репродукции HSV1 и EBV или HSV1 и CMV. При этом определено 14 вариантов маркеров смешанной ГВИ у больных гингивитом, 10 ассоциаций у пациентов с ХПЛ, 22 варианта у больных ХПС и 24 варианта у больных ХПТ,

всего 51 комбинация. Разница в частоте встречаемости этих вариантов между группами больных с гингивитом и ХП статистически не достоверна.

Таким образом, применяя комплексное исследование с помощью молекулярно-генетических и серологических методов лабораторной диагностики, мы выявили больше людей с активной формой ГВИ на 8% - 10%, чем при применении одного из них.

Изучение показателей гуморального звена адаптивного иммунитета позволило определить высокие уровни концентраций противовирусных антител в сыворотке крови больных гингивитом и ХП различных степеней тяжести как с литическим, так и с латентным течением ГВИ.

Концентрации противовирусных антител у людей со здоровым пародонтом были не высокими. У 48 больных гингивитом с литической формой ГВИ отсутствовали IgM-антитела против HSV1,2 типов и CMV, но IgG-антитела к HSV1 и HSV2 были выше, соответственно в 1,6 и 5,1 раза, к CMV – в 11 раз, к ранним и капсидным антигенам EBV – в 60-95 раз, а против ядерного антигена EBNA – в 3 раза. При ХП уровни противовирусных IgG – антител к HSV2, CMV и EBV были статистически достоверно выше значений у людей контрольной группы и больных гингивитом. IgM-антитела против HSV1 и CMV были выявлены только у больных ХП средней и тяжелой степенями тяжести, причем концентрации этих антител отличались незначительно.

Абсолютным критерием постановки диагноза ГВИ является выявление ДНК ГВ в крови или слюне с помощью ПЦР. С учетом ранее полученных данных мы исследовали варианты встречаемости вирусов семейства *Herpesviridae* и пародонтопатогенов в содержимом биопленки и десневой жидкости, взятых в области зубодесневой борозды и пародонтальных карманов.

У 3% людей со здоровым пародонтом были выявлены ДНК трех типов ГВ, кроме HSV2. У больных с воспалительными заболеваниями тканей пародонта в 22% - 25% случаев определили HSV1 и EBV, реже HSV2, в 2% -

4%, и у 7% - 10% больных – ДНК CMV. Больше всего ГВ было выявлено в пародонтальных карманах больных ХПТ.

Кроме этого, было установлено, что частота выявления пародонтопатогенов у людей со здоровым пародонтом не превысила 5%. При гингивите в 67% случаев определили *T. forsythia*, в 54% – *A. actinomycetemcomitans*, 44% – *T. denticola*, 29% – *P. gingivalis* и в 21% случаев – *P. intermedia*. У 62% больных ХП выявили *T. forsythia*, 58% – *P. gingivalis*, 50% – *T. denticola*, 44% – *P. intermedia* и у 37% больных ХП – *A. actinomycetemcomitans*.

Корреляционные связи были выявлены между HSV1 и *P. gingivalis* у пациентов с гингивитом и ХП, кроме больных ХПЛ. Также установлены ассоциации между HSV1 и *T. denticola* у больных гингивитом.

Статистически достоверную взаимосвязь HSV2 и *P. gingivalis*, а также HSV2 и *A. actinomycetemcomitans* мы определили у пациентов с гингивитом и ХП в целом. Коэкспрессия HSV2 и *A. actinomycetemcomitans* выявлена у больных ХПТ.

Ассоциации между CMV и *P. gingivalis* выявлены у больных гингивитом, ХП средней и тяжелой степеней тяжести и в целом при ХП; между CMV и *T. denticola* - при гингивите, ХП (в основном за счет больных ХПТ).

У больных с гингивитом и ХП всех степеней тяжести также существуют ассоциативные связи между частотой встречаемости EBV и *A. actinomycetemcomitans*, а также между EBV и *P. intermedia*.

Таким образом, показано, что наибольшее количество ассоциаций с вирусами семейства *Herpesviridae* формирует ключевой пародонтопатоген *P. gingivalis*, а также *A. actinomycetemcomitans* как у больных гингивитом, так и ХП различных степеней тяжести. Не выявлено корреляций с *T. forsythia*. Маркеры EBV мы чаще выявляли одновременно с *A. actinomycetemcomitans* и *P. intermedia*.

Эти результаты не противоречат данным, полученным другими авторами [16, 19, 118, 132, 186].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта, сопровождающимися литической формой ГВИ, наблюдалось ухудшение гигиенического состояния полости рта. При этом у больных гингивитом наибольшее влияние на увеличение индекса ПМА оказал HSV1 – прирост его значений составил 4,4% при $p < 0,05$. В присутствие других ГВ он составил 3,1% - 4,0%. У больных ХП наибольшее патологическое влияние оказал HSV2 – индекс ПМА увеличился на 6,4% (4,8% при ХПЛ, 6,4% при ХПС, 8,1% при ХПТ) и был в 1,9 раза выше, чем у больных гингивитом.

Активная фаза ГВИ у больных ХП, сопровождающаяся ухудшением состояния гигиены полости рта, коррелировала со степенью тяжести пародонтита: у больных ХПТ индекс ПМА был больше, чем у больных ХПЛ в присутствие HSV1 в 2,5 раза, EBV – в 1,8 раза, HSV2 – в 1,7 раза и CMV – в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Персистенция HSV1 и EBV наибольшим образом влияла на показатели кровоточивости десневой борозды как у больных гингивитом, так и больных ХП. У больных ХП они могут быть связаны с HSV2 и CMV.

Литическая форма ГВИ не оказала значительного влияния на деструктивные процессы в тканях пародонта у пациентов с гингивитом. Вместе с тем при ХП увеличение глубины пародонтальных карманов на 0,22 – 0,43 мм у больных ХПЛ, 0,42 – 0,84 мм у больных ХПС и 0,98 – 1,23 мм – у больных ХПТ было связано с наличием всех типов вирусов.

По данным других авторов ГВ в значительной степени связаны с заболеваниями тканей пародонта, особенно с их тяжелыми формами [93, 163, 194, 219]. Также было показано критическое влияние ГВ на отторжение дентальных имплантатов у больных ХП [69, 84].

Если на основании работ, проведенных ранее на нашей кафедре считалось, что при ХП в содержимом пародонтального кармана можно

выявить ДНК ГВ не более, чем в 18 – 20% случаев, то в данном исследовании показано, что маркеры литической инфекции могут быть выявлены у 7% людей со здоровым пародонтом, 50% больных гингивитом, ХПЛ и ХПС и у 74% больных ХПТ. Это необходимо учитывать в диагностике, интерпретации клинических признаков и планировании лечения врачами-стоматологами.

Анализ данных анамнеза (со слов пациентов) показал высокую частоту инфекционно-воспалительной патологии у больных с активной формой ГВИ. Так, пациенты всех обследованных нами групп с активной формой ГВИ статистически достоверно чаще болели ОРВИ в 1,5 - 2,6 раза, чем больные с латентной формой ГВ. Пациенты с гингивитом, ХПС, ХПТ и в целом ХП и литической формой ГВИ в 1,6 - 2,2 раза чаще болели тонзиллитом и хроническим гайморитом. Разницы в частоте заболеваний ЖКТ не выявлено.

Хисматуллина Ф.Р. (2014) отнесли к факторам риска инфицирования ротовой полости ГВ при легкой степени тяжести ХГП острую и хроническую тонзиллярную патологию, хронический синусит, ларингит, назофарингит, при средней степени тяжести – заболевания сердечно-сосудистой системы, при тяжелой степени – заболевания желудочно-кишечного тракта [63].

Во время активной инфекции CMV модулирует иммунитет хозяина, а у пациентов с CMV-инфекцией часто развиваются признаки иммунной дисфункции, такие как иммуносупрессия и аутоиммунные явления [6, 11, 18]. Кроме этого, при некоторых аутоиммунных заболеваниях наблюдается активная вирусная инфекция, и в этих случаях первичная CMV-инфекция была связана с началом аутоиммунных заболеваний [210]. Воспаление и клеточная дифференцировка являются событиями, которые активируют CMV [210]. Цитомегаловирус инфицирует макрофаги и Т-клетки тканей пародонта и вызывает высвобождение интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли- α . Эти провоспалительные цитокины играют важную роль в защите организма хозяина от вируса, но они также могут индуцировать резорбцию альвеолярной кости и потерю периодонтальной связки [12, 42]. Фибробласты десны,

инфицированные CMV, продуцируют меньше коллагена, но выделяют повышенные уровни матриксных металлопротеиназ [93].

Взаимодействие между ГВ и бактериями, вероятно, двунаправлено при участии бактериальных ферментов или других индуцирующих воспаление факторов, имеющих потенциал для активации ГВ в пародонте [75, 193]. При инфицировании мышинным CMV и *P. gingivalis* наблюдалась более высокая смертность экспериментальных мышей, чем животных, инфицированных мышинным CMV и *Escherichia coli*. Способность *P. gingivalis* подавлять реакции противовирусного интерферона-гамма хозяина может частично объяснить увеличение патогенности CMV [199]. Антигены вирусов и бактерий играют причинную или, по крайней мере, важную роль в деструктивных заболеваниях тканей пародонта. Считается, что баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, контролируемых различными субпопуляциями лимфоцитов, имеют решающее значение в патогенезе пародонтита. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов в пародонтальных участках связаны со значительным риском разрушения тканей пародонта. Ассоциированные с ГВ провоспалительные цитокины и хемокины могут препятствовать антибактериальной защите хозяина, стимулировать костно-резорбирующие остеокласты, увеличивать активность матриксных металлопротеиназ и подавлять тканевые ингибиторы металлопротеиназ, тем самым препятствуя разрушению и восстановлению тканей и увеличивая риск разрушения тканей пародонта [101, 150].

Pawar B.R. и соавт. (2012) [171] представили модель инфекционных заболеваний при развитии пародонтита, основанного на интерактивных ответах бактерий и организма хозяина на ГВ. Инфицирование ГВ пародонтальных участков может иметь важную роль в многоэтапном патогенезе в результате изменения локальных ответов организма хозяина. Первоначально бактериальная инфекция десны индуцирует проникновение воспалительных клеток в десневую ткань, при участии пародонтальных макрофагов и Т-лимфоцитов, содержащих латентные CMV и В-лимфоцитов,

несущих латентные EBV [143, 190]. IgA-антитела против CMV, EBV и HSV в десневой жидкости, по-видимому, образуются, главным образом, при локальном синтезе из плазматических клеток, а не в результате пассивной трансдукции из сыворотки, что является еще одним свидетельством наличия ГВ [129]. Реактивация ГВ из латентного состояния может происходить спонтанно или в периоды ослабленной защиты организма хозяина, в результате иммуносупрессии, инфекции, физической травмы, гормональных изменений и т. д.

Факторы активации ГВ также являются известными факторами / индикаторами риска пародонтита [7, 41, 93]. Активация ГВ приводит к усилению реакций воспалительных медиаторов макрофагов и, вероятно, также в клетках соединительной ткани при повреждении пародонта. После достижения критической вирусной нагрузки активированные макрофаги и лимфоциты могут инициировать цитокиновый / хемокиновый «шторм» IL-1 β , TNF- α , IL-6, простагландинов, интерферонов и других многофункциональных медиаторов, способных индуцировать резорбцию костной ткани [110, 115]. Некоторые из ассоциированных с герпесом цитокинов и хемокинов характерны для поврежденных участков пародонта [124, 144]. Иммунные нарушения, обусловленные ГВ, могут также вызвать рост резидентных грамотрицательных анаэробных бактерий [181], липополисахариды которых вместе с CMV индуцируют выделение цитокинов и хемокинов из различных клеток млекопитающих и синергетически стимулируют транскрипцию гена IL-1 β [83]. В порочном круге инициирование ответов цитокинов может активировать латентные ГВ, при этом еще больше усугубляя заболевания пародонта. Можно предположить, что ГВ при коинфекции с пародонтопатогенными бактериями создают условия для развития пародонтита и, наоборот, пародонтопатогенные бактерии могут зависеть от наличия вируса для инициации и прогрессирования некоторых типов пародонтита [77].

Таким образом, обнаружение вируса в пародонтальных карманах различными исследованиями доказывает то, что этот вирус действительно играет определенную роль при пародонтите. Однако «что было первым, курица или яйцо?» в ситуации, когда дело доходит до рассмотрения роли вирусов в развитии пародонтита. Вирусная инфекция может быть первичной инфекцией, вызывая бактериальный пародонтит как суперинфекцию, или он может быть ответом организма хозяина на бактерии, приводящего к реактивации латентных вирусов, влияющих на тяжесть и прогрессирование пародонтита [218].

С тяжестью течения пародонтита ассоциирован специфический генотип кластера генов интерлейкина-1 (IL - 1). Полиморфизм гена IL - 1A локализованный в позиции -899 и гена IL - 1B - в позиции +3953, содержащий вместо цитозина (С) тимин (Т) обуславливает изменение функций белков, которое проявляется в избыточной продукции IL - 1 β [148]. У людей с полиморфным генотипом IL - 1A (-899) С→Т, IL - 1B (+3953) С→Т, так называемым “положительным” генотипом IL-1, наблюдалось увеличенное содержание вирусов семейства *Herpesviridae* (особенно HSV1 и EBV) в области зубодесневой борозды как здоровых людей, так и больных ХГП [47, 49, 50].

Ранее нами были также определены характеристики аллельного полиморфизма генов HLA II класса для представителей смешанной популяции г. Москвы, чувствительных и резистентных к пародонтиту. Выявлено 13 различных специфичностей гена DRB1, 8 аллелей гена DQA1 и 12 аллелей гена DQB1. Показано, что “маркерами риска” ХГП, ассоциированного с вирусами семейства *Herpesviridae*, являются специфичность HLA-DRB1 *04 и аллель DQA1 *0301, а “протективными” свойствами, обладали специфичность HLA-DRB1 *01, аллель локуса DQA1 *0501 и DQB1 *0501. Мы считаем, что специфичности DRB1*04, скорее всего, связаны с доклиническими проявлениями аутоиммунных процессов, индуцированных вирусами при ХГП [49, 50]. В различных этнических

группах людей эти данные позднее были подтверждены другими исследователями [72, 119, 161, 191].

По-видимому, реализация патогенного действия вирусов на ткани пародонта может происходить несколькими гипотетическими и частично доказанными путями – с участием Т-цитотоксических лимфоцитов или же благодаря апоптотическим механизмам клеточной гибели [54, 123].

В первом случае макрофаг или дендритная клетка, презентирующая вирусный антиген, через IL-12, IL-18 активируют все основные пути иммунного ответа: цитотоксические CD8-лимфоциты, CD4-хелперы и NK-клетки. Кроме того, через IL-1b, IL-15, TNF α , IFN α /b реализуется сосудистая реакция, приводящая к развитию воспалительного очага в пародонте (Рисунок 21).

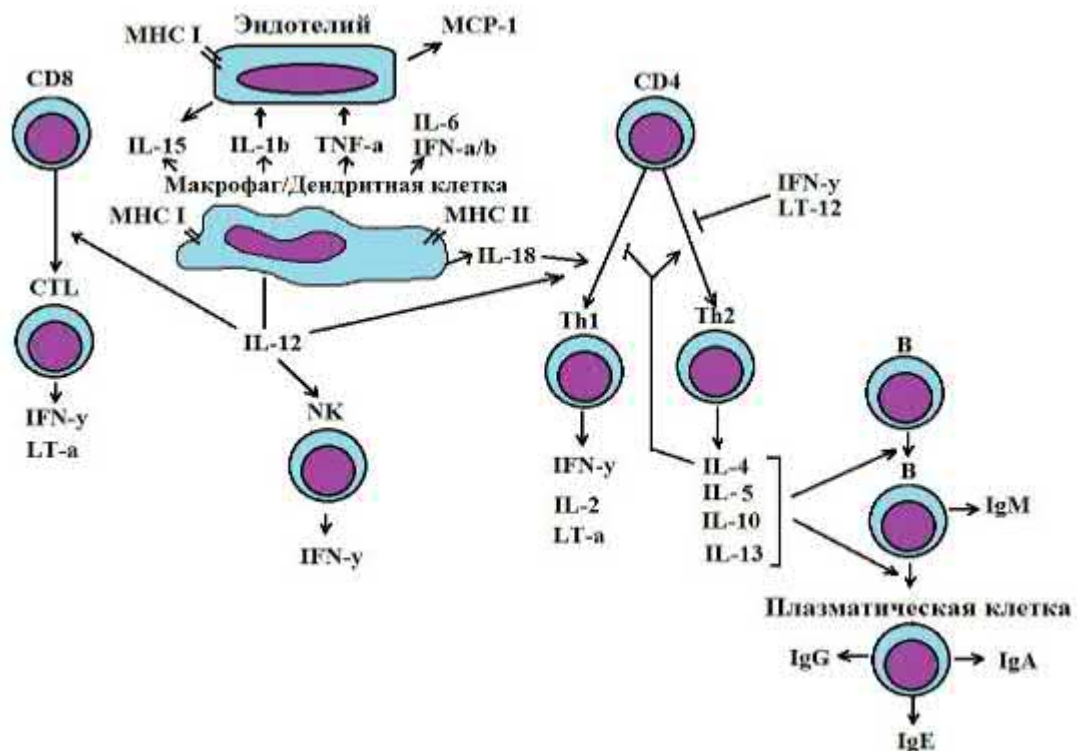


Рисунок 21 – Схема, демонстрирующая основные направления воздействия цитокинов при регуляции противогерпетического иммунного ответа [123]

Второй вариант – апоптотический путь (апоптоз) реализуется в результате экспрессии вирусных на МНС-I соматических клеток, поражённых герпесвирусом, который распознаётся Т-клеточным антиген-распознающим рецептором, что приводит к активации цитотоксического CD8 Т-лимфоцита и последующему взаимодействию образующегося FAS лиганда с FAS рецептором (син.: «белок смерти», APO-1, CD95) (Рисунок 22).

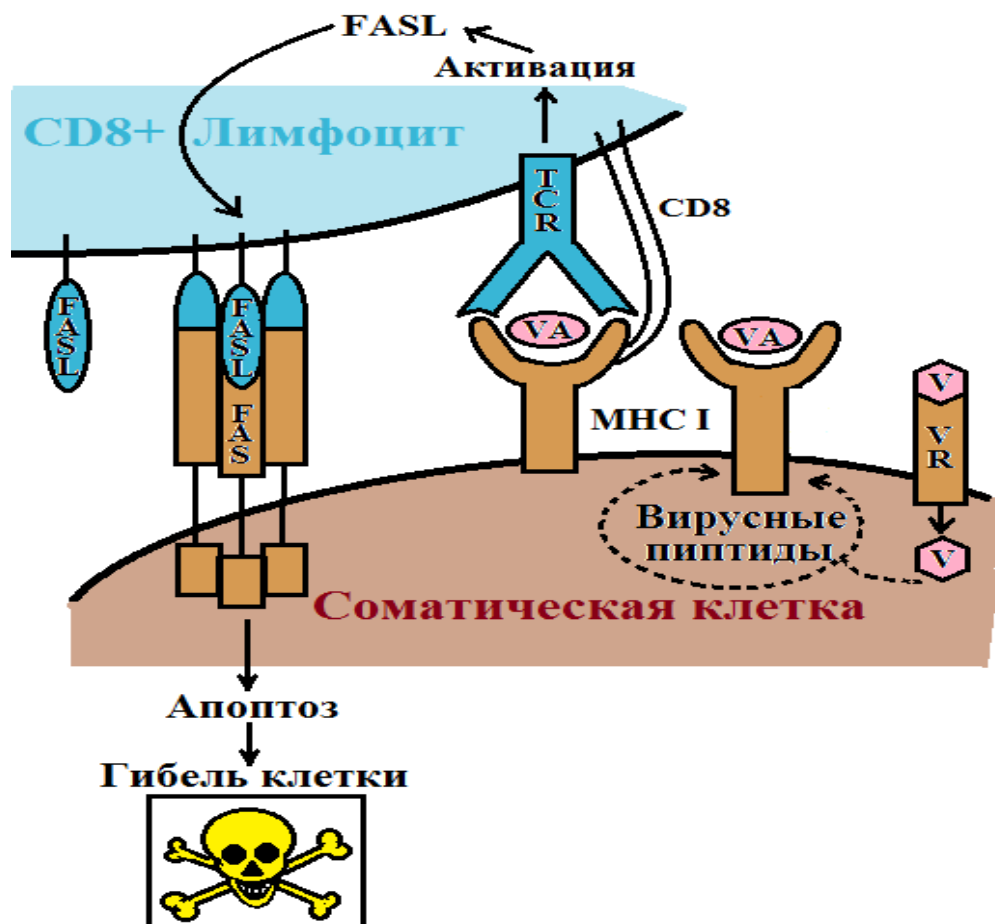


Рисунок 22 – Значение иммуноопосредованного апоптоза клеток при их инфицировании герпесвирусами. Сплошные линии обозначают хорошо изученные пути, пунктирные – гипотетические. [123]

Таким образом, проведенные нами исследования подтверждают мнение о том, что ГВИ играют значительно бóльшую роль в этиопатогенезе воспалительных заболеваний полости рта, включая гингивит и ХП, чем это считалось ранее. Ассоциативные связи между анаэробной пародонтальной инфекцией, как показали настоящие исследования, оказались резко

выраженными и статистически значимыми, они должны учитываться при проведении микробиологической диагностики и нуждаются в дальнейшем изучении.

Очевидно, что при проведении комплексного обследования больных с воспалительными заболеваниями тканей пародонта с применением молекулярно-генетических и серологических методов лабораторной диагностики можно определить состав специфической микробиоты в биопленке зубодесневой борозды, наличие герпетической инфекции, дифференцировать типы инфицирующих вирусов и форму ГВИ.

Лечебные мероприятия с целью снижения нагрузки ГВ в тканях пародонта могут способствовать улучшению состояния при воспалительных заболеваниях полости рта.

ВЫВОДЫ

1. В биопленках пародонтальных карманов больных с воспалительными заболеваниями тканей пародонта чаще всего, в 22 – 25% случаев, определяются ДНК HSV1 и EBV, у 7% - 10% больных – ДНК CMV и реже - HSV2 - 2 – 4%. У 3% людей со здоровым пародонтом выявлена ДНК HSV1, CMV, либо EBV.

2. Частота выявления пародонтопатогенов I и II порядков у людей со здоровым пародонтом не превышает 5%. У больных гингивитом с наибольшей частотой (в 67% случаев) выявлена *T. forsythia*, с наименьшей – *P. intermedia* (21%) и *P. gingivalis* (29%). Пародонтопатогенные виды *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* определяли с частотой 44 и 54% соответственно. Напротив, у больных хроническим пародонтитом с наибольшей частотой выявляли два пародонтопатогена I порядка – *T. forsythia* (62%) и *P. gingivalis* (58%). Пародонтопатогенные виды II порядка – *T. denticola*, *P. intermedia* и *A. actinomycetemcomitans* определяли в ассоциациях с частотой 50, 44 и 37% соответственно.

3. Выявлены ассоциации пародонтопатогенов *P. gingivalis* с HSV1, HSV2 и CMV при гингивите и хроническом пародонтите, в том числе, при хроническом (генерализованном) пародонтите средней и тяжелой степеней тяжести; *A. actinomycetemcomitans* и HSV2 при гингивите и хроническом (генерализованном) пародонтите тяжелой степени тяжести, CMV у здоровых людей, EBV при гингивите и хроническом пародонтите всех степеней тяжести; *T. denticola* и HSV2 при гингивите и хроническом (генерализованном) пародонтите тяжелой степеней тяжести; *P. intermedia* и EBV при гингивите и хроническом пародонтите независимо от степени тяжести. Ассоциаций исследованных видов герпесвирусов и *T. forsythia* не установлено.

4. Активная форма литической герпесвирусной инфекции оказывает значительное влияние в деструктивные процессы тканей пародонта, приводящие к увеличению глубины пародонтальных карманов при разной

степени тяжести хронического пародонтита: на 0,22 – 0,43 мм при хроническом пародонтите лёгкой степени, 0,42 – 0,84 мм при средней степени тяжести и 0,98 – 1,23 мм при тяжёлой степени заболевания.

5. В сыворотке крови больных гингивитом и хроническим пародонтитом, как с литическим, так и с латентным течением герпесвирусной инфекции выявлены высокие уровни противовирусных антител. При этом общая инфицированность герпесвирусами, оцениваемая по наличию антител IgM и/или IgG класса разной авидности варьировала от 88% у людей с гингивитом, до 93-96% - у больных с хроническим пародонтитом разных степеней тяжести (по данным регистрации положительного результата хотя бы к одному из возбудителей герпесвирусной инфекции - HSV1,2 типов, CMV и EBV).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности и контроля лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта, а также с целью изучения роли резидентной и патогенной микробиоты слизистых открытых полостей организма человека при системных заболеваниях, сопровождающихся развитием пародонтита, следует рекомендовать алгоритм микробиологической диагностики воспалительных заболеваний тканей пародонта, основанный на сочетанном применении методов лабораторной диагностики молекулярных маркеров пародонтопатогенных бактерий (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia*) и вирусов семейства *Herpesviridae* (HSV1,2, CMV и EBV) в биопленках зубодесневой борозды с помощью ПЦР и серологических маркеров литических и латентных форм герпесвирусной инфекции.

2. Определение ДНК наиболее вирулентных видов пародонтопатогенных бактерий - *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia*, а также вирусов семейства *Herpesviridae* (HSV1,2, CMV и EBV) с помощью ПЦР рекомендуется выполнять при непосредственном взятии биологического материала биоплёнок из пародонтального кармана (зубодесневой борозды при его отсутствии).

3. Для определения серологических маркеров с помощью иммуноферментного анализа при определении формы герпесвирусной инфекции (латентная, литическая, продуктивная) целесообразно определять: антитела IgM класса к HSV1,2, IgG класса к HSV1 и HSV2, антитела IgM класса к CMV, IgG- антитела к предраннему антигену IEA CMV, поздние IgG CMV, антитела IgM класса к капсидному антигену VCA EBV, IgG- VCA EBV, IgG антитела к ядерному антигену EBNA EBV.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Ассоциативные связи между анаэробной пародонтальной инфекцией и вирусами семейства *Herpesviridae* должны учитываться при проведении микробиологической и иммунологической диагностики и требуют дальнейшего изучения и практической реализации.

Использованный в настоящем исследовании комплексный диагностический подход может быть использован при оценке информативности и диагностической значимости разрабатываемых в настоящее время методик иммуноблоттинга и иммунохроматографии для определения антител к герпесвирусам.

Дальнейшее подтверждение этиологического и патогенетического значения герпесвирусов при заболеваниях пародонта позволит открыть новые подходы к лечению этой широко распространенной патологии. Разработка схем комплексного лечения (специфические противовирусные химиопрепараты, иммуномодуляторы), направленных на снижение вирусной нагрузки в десневой биоплёнке и тканях пародонта, могут способствовать улучшению состояния при воспалительных заболеваниях полости рта, ассоциированных с присутствием вирусов семейства *Herpesviridae*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГВ	-	вирус герпеса
ГВИ	-	герпесвирусная инфекция
ИГ (ОHI-S)	-	упрощенный индекс гигиены
ИК (SBI)	-	индекс кровоточивости десневой борозды
ИФА	-	иммуноферментный анализ
ПК	-	пародонтальный карман
ПИ	-	пародонтальный индекс
ПМА (РМА)	-	папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
ПЦР	-	полимеразная цепная реакция
ХГП	-	хронический генерализованный пародонтит
ХП	-	хронический пародонтит
ХГПЛ	-	хронический генерализованный пародонтит легкой степени тяжести
ХГПС	-	хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести
ХГПТ	-	хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени
ЦМВИ	-	цитомегаловирусная инфекция
A. a.	-	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
CMV	-	цитомегаловирус человека
ЕА	-	ранний антиген
EBNA	-	ядерный белок вируса Эпштейна-Барр
EBV	-	вирус Эпштейна-Барр
IL	-	интерлейкин
HLA	-	антигены лейкоцитов человека
HSV 1	-	вирус простого герпеса типа 1
HSV 2	-	вирус простого герпеса типа 2
МНС II	-	главный комплекс гистосовместимости класса II
P _{cor}	-	значение р с коррекцией на число сравнений по Бонферони
P. g.	-	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
P. i.	-	<i>Prevotella intermedia</i>
P _{M. - U.}	-	значение р, определяемое с помощью критерия Манна - Уитни
T. d.	-	<i>Treponema denticola</i>
T. f.	-	<i>Tannerella forsythia</i>
TNF- α	-	фактор некроза опухолей
VCA	-	вирусный капсидный антиген

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаева, М. И. Возможности прогнозирования активации латентной герпесвирусной инфекции во время беременности: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.01, 03.02.03 / Агаева Мадина Ильясовна – М., 2017. - 23 с.
2. Алимбарова, Л.М. Показатели иммунного воспаления у больных пожилого возраста с соматической патологией и сопутствующей герпесвирусной инфекцией / Л.М. Алимбарова, А.А. Лазаренко, Н.Д. Львов, Е.Л. Аверина // Клиническая геронтология. — 2014. — Т. 20, № 11-12. — С. 20–25.
3. Алимбарова, Л.М. Спектр маркеров герпесвирусных инфекций и алгоритм их лабораторной диагностики у детей с воспалительными процессами верхних дыхательных путей и ЛОР-органов / Л.М. Алимбарова, А.А. Лазаренко, Н.Д. Львов, И.Ф. Баринский // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — Т. 62, № 3. — С. 182–188.
4. Андреева, Ю.В. Оптимизация диагностики и лечения начального кариеса у пациентов, инфицированных вирусом герпеса / Ю. В. Андреева, А. И. Булгакова // Стоматология. — 2012. — Т. 91, № 6. — С. 33–36.
5. Блинов, В.М. Вирусная составляющая генома человека / В.М. Блинов, В.В. Зверев, Г.С. Краснов, Ф.П. Филатов, А.В. Шаргунов // Молекулярная биология. — 2017. — Т. 51, № 2. — С. 240–250.
6. Бондаренко, Н.Л. Особенности реакции TLR на возбудители урогенитальных инфекций при беременности / Н.Л. Бондаренко, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, М. Агаева, Е.А. Воропаева, Т.Н. Савченко, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алёшкин, О.Ю. Борисова, Л.А. Пылёв, Ю.Н. Урбан, С.С. Бочкарёва, А.М. Затевалов, А.Д. Воропаев, Е.С. Толстова, А.В. Караулов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2017. — № 3. — С. 51–58.
7. Бондаренко, Н.Л. Оценка состояния здоровья человека при прогнозировании течения инфекционно-воспалительного заболевания / Н.Л.

Бондаренко, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Е.А. Воропаева, А.Л. Байракова, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, Е.А. Егорова, В.А. Метельская, А.В. Алёшкин, О.Г. Гречишникова, Е.О. Рубальский, Ю.Н. Урбан, А.Д. Воропаев, А.В. Степанов, И.В. Евсегнеева, А.В. Караулов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2016. — № 3. — С. 77–84.

8. Булгакова А.И. Клинико-иммунологическая оценка результатов применения комплекса стоматологических мази и карандаша у больных с воспалительными заболеваниями пародонта / А. И. Булгакова, Ю. В. Шикова, А. В. Лиходед // Пародонтология. — 2013. — Т. 18, № 1. — С. 36–39.

9. Булгакова, А.И. Клинико-микробиологическое обоснование комплексного лечения больных пародонтитом со средней и тяжелой степени тяжести с учетом молекулярно-генетической характеристики микробиоты полости рта / А.И. Булгакова, А.Р. Мавзютов, Э.Р. Тамарова, Н.А. Васильева, К.Ю. Швец // Пародонтология. — 2017. — Т. 22, № 1 (82). — С. 70–73.

10. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в XXI веке: принципы диагностики и терапии / Г.Х. Викулов // Доктор.Ру. — 2015. — № 7 (108). — С. 34–38.

11. Викулов, Г.Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций / Г.Х. Викулов // Клиническая дерматология и венерология. — 2015. — Т. 14, № 5. — С. 104–116.

12. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Д.К. Львов, К.П. Алексеев, Л.М. Алимбарова, Т.И. Алипер, С.В. Альховский, В.Л. Андропова, М.В. Баландина, И.Ф. Баринский, Ю.М. Батуев, А.Л. Беляев, Л.С. Блинова, М.Р. Бобкова, А.Г. Ботиков, Е.И. Бурцева, А.М. Бутенко, А.Е. Верховская, О.А. Верховский, Н.Н. Власова, Г.А. Галегов, М.М. Гараев, Т.В. Гребенникова, С.В. Грибенча, В.Б. Григорьев, О.Ф. Гробов, М.И. Гулюкин, П.Г. Дерябин, А.Е. Дрошнев, Е.К. Дудникова, В.М. Жданов, О.П. Жирнов, А.Д. Забережный, Е.А. Завьялова, В.И. Злобин, В.Т. Иванова, Н.В. Каверин, С.Л. Кальнов, С.М. Клименко, А.Н. Козлов, Л.В. Колобухина, Л.В. Костина, Н.П. Косякова, А.А. Куш, Д.Н. Львов, Н.Д. Львов, С.Д. Львов, С.С. Львов, А.А.

Манькин, М.И. Мусиенко, А.Н. Мухин, Е.А. Непоклонов, И.В. Непоклонова, С.Н. Норкина, Д.Н. Носик, Н.Н. Носик, Б.Г. Орлянкин, В.А. Плотников, Р.Я. Подчерняева, А.Г. Прилипов, Е.Н. Прокудина, С.А. Раев, Е.И. Самохвалов, В.К. Сологуб, В.М. Стаханова, Л.В. Урываев, Л.Л. Фадеева, С.Г. Чешик, И.В. Шахгильдян, В.Н. Шевкопляс, М.Ю. Щелканов, А.М. Щетинин, А.Г. Южаков — М.: Медицинское информационное агенство, 2013. — 1200 с.

13. ВИЧ-ассоциированные заболевания пародонта / О.С. Гилева, Е.В. Сармометов, В.А. Садилова, П.М. Лузин – Пермь: ГКУЗ «ПКЦ СПИД и ИЗ», 2015. – 36 с.

14. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 670 с.

15. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика / С.Г. Марданлы, Е.Г. Симонова, В.В. Симонов // Орехово-Зуево: РИО ГГТУ, 2020. – 316с.

16. Грудянов, А.И. Состав микрофлоры полости рта у пациентов с начальными формами воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, О. Фролова, К.Е. Исаджанян, В.М. Попова // Стоматология. — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 67.

17. Дмитраченко, Т.И. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у пациентов в критическом состоянии / Т.И. Дмитраченко, В.В. Горбачёв, В.М. Семенов, С.К. Зенькова, Н.В. Шпигун // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 25–37.

18. Долгих, Т.И. Иммунологическая характеристика впервые возникшей герпетической инфекции / Т.И. Долгих, А.В. Ершов, Е.Ю. Минакова, Н.С. Запарий // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 1. — С. 25–28.

19. Зорина, О.А. Гендерные различия в микробиоме пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / О.А. Зорина, Н.К. Аймадинова, А.А. Басова, А.В. Шибаета, Д.В. Ребриков // Стоматология. — 2016. — Т. 95, № 3. — С. 10–16.

20. Иванова, Р.А. Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции / Р.А. Иванова, В.В. Васильев, С.М. Вихнина, М.Ю. Бобошко, Г.М. Ушакова // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 26–31.
21. Инфекции ToRCH- группы. Клиническая лабораторная диагностика, эпидемиологический надзор и контроль / С.Г. Марданлы, Е.Г. Симонова, В.В. Симонов // М.: Транзит-ИКС, 2018. – 240с.
22. Ипполитов, Е.В. Микробные биопленки на поверхности стоматологических полимерных материалов, как основной фактор персистенции микроорганизмов при патологии зубов и пародонта / Е.В. Ипполитов, В.Н. Царев, Г.А. Автандилов, Е.В. Царева, Л.В. Диденко// Российская стоматология. — 2016. — Т. 9, № 1. — С. 92–93.
23. Ипполитов, Е.В. Мониторинг формирования микробной биопленки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 03.02.03, 14.03.09 / Ипполитов Евгений Валерьевич – М., 2016. - 48 с.
24. Ипполитов, Е.В. Особенности морфологии биопленки пародонта при воспалительных заболеваниях десен (хронический катаральный гингивит, хронический пародонтит, кандид-ассоциированный пародонтит) по данным электронной микроскопии пародонта / Е.В. Ипполитов, Л.В. Диденко, В.Н. Царев // Клиническая лабораторная диагностика. — 2015. — Т. 60, № 12. — С. 59–64.
25. Исаков, В.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактики герпесвирусных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клиническая медицина. — 2015. — Т. 93, № 4. — С. 16–24.
26. Калугина, М.Ю. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием / М. Ю. Калугина, Н.В. Каражас, В.И. Козина, Р.М. Балабанова, Т.М. Ермакова, Т.Н. Рыбалкина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2009. — № 1. — С. 79–80.
27. Караулов, А.В. Механизмы приобретения вирулентности условно-патогенными микроорганизмами и формирования пула нозокомиальных

штаммов в микробиоценозах слизистых открытых полостей / А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Н.Л. Бондаренко, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, О.Ю. Борисова, Е.Г. Овсянникова, О.В. Рубальский, А.Л. Пылев, С.С. Бочкарева, В.Г. Сердюков, Е.Е. Рубальская, А.Д. Воропаев, Р.С. Махмудов // Астраханский медицинский журнал. — 2018. — Т. 13, № 2. — С. 17–31.

28. Караулов, А.В. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет / А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, В.А. Метельская, О.Г. Гречишникова, А.Л. Байракова, Е.А. Егорова, Ю.Н. Урбан, И.В. Евсегнеева // Иммунология. — 2015. — Т. 36, № 5. — С. 290–295.

29. Касимова, Е.Б. Клинико-эпидемиологические аспекты Эпштейн-Барр вирусной инфекции / Е.Б. Касимова, О.А. Башкина, Х.М. Гилимзянов, К.Ж. Енгибарян, Б.И. Кантемирова // Астраханский медицинский журнал. — 2017. — Т. 12, № 3. — С. 6–12.

30. Кравченко, Л.В. Показатели противовирусного иммунитета у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса / Л.В. Кравченко // Детские инфекции. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 34–37.

31. Кравченко, Л.В. Роль нарушений активации Т-лимфоцитов у новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией в случаях позднего обнаружения ДНК цитомегаловируса / Л.В. Кравченко // Инфекция и иммунитет. — 2019. — Т. 9, № 2. — С. 288–294.

32. Локтионов, А.Л. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.Л. Локтионов, А.И. Конопля, М.А. Лунев, А.В. Караулов // Иммунология. — 2015. — Т. 36, № 5. — С. 319–328.

33. Львов, Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология / Н.Д. Львов // РМЖ. — 2012. — Т. 20, № 22. — С. 1133–1137.

34. Макеева, И.М. Распространенность стоматологических заболеваний у студенческой молодёжи Москвы и потребность в их лечении / И.М. Макеева, В.Ю. Дорошина, А.С. Проценко // Стоматология. — 2009. — Т. 88, № 6. — С. 4–8.
35. Максимовская, Л.Н. Особенности консервативного лечения пародонтита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией / Л.Н. Максимовская, А.С. Новикова, Н.А. Логунов, А.В. Митронин, Е.Н. Николаева // Стоматолог. — 2008. — № 11. — С. 27–35.
36. Малашенкова, И.К. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.С. Сарсания // Лечащий врач. — 2003. — № 9. — С. 9.
37. Марданлы, С.Г. Инфицированность вирусом Эпштейна-Барр отдельных групп населения Московской области / С.Г. Марданлы // Клиническая лабораторная диагностика. — 2020. — Т.65, № 6. — С.358-361.
38. Марданлы, С.Г. Мультиплексное выявление серологических маркеров основных герпесвирусных инфекций методом иммуноблоттинга / С.Г. Марданлы, В.А. Арсеньева, С.С. Марданлы, С.В. Ротанов, Е.А. Амелина // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 1, № 7 (304). — С. 20–25.
39. Марданлы, С.Г. Частота выявления серологических маркеров инфицирования цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса у женщин в г. Москве / С.Г. Марданлы, М. Hodawand, С.В. Ротанов, Е.А. Амелина, В.А. Арсеньева // Сб. научн. трудов. — 2016. — С.47–48.
40. Маркелова, Е.В. Альфа-герпесвирусы: современный взгляд на структуру / Е.В. Маркелова, С.В. Кныш, Т.А. Невежкина, Е.В. Байбарина // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2018. — № 4. — С.5–9.
41. Маркелова, Е.В. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал заболевания / Е.В. Маркелова, В.В. Здор, А.Л. Романчук, О.Н. Бирко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2016. — № 2. — С. 11–22.

42. Мельниченко, А.В. Клинико-вирусологическая и иммунологическая характеристика больных с разными формами герпесвирусных инфекций / А.В. Мельниченко, Л.М. Алимбарова, М.И. Трегубова, М.В. Мезенцева, И.Ф. Баринский, Н.Д. Львов // Лечение и профилактика. — 2017. — Т. 7, № 4 (24). — С. 7–13.
43. Методические рекомендации №97 Правительство г. Москвы. Департамент здравоохранения. Серологическая диагностика герпес-вирусных инфекций / Н.Н. Потекаев, С.Г. Марданлы, Н.В. Фриго, О.В. Жукова, С.В. Ротанов, С.С. Марданлы, Т.А. Семененко, Н.Н. Потекаев – М., 2018. – 43с.
44. Микробиология полости рта и инфекционно-воспалительные осложнения в хирургической стоматологии / О.О. Янушевич, Г.Д. Ахмедов, А.М. Панин, С.Д. Арутюнов, В.Н. Царев— М.: ИД «Практическая Медицина», 2019. — 192 с.
45. Микробиом человека / И.О. Стома, И.А. Карпов. — Минск: ДокторДизайн, 2018. — 122 с.
46. Микробиоценозы и здоровье человека / Под редакцией В.А. Алешкина, С.С.Афанасьева, А.В.Караулова. – М.: Издательство «Династия», 2015. – 548 с.
47. Молекулярные маркеры патогенов. Монография. / А.Ю. Миронов, Н.В. Зур – М.: ООО «Тираж», 2013. – 184с.
48. Мурина, Е.А. Методы вирусологической диагностики герпесвирусных инфекций (обзор литературы) / Е.А. Мурина, О.В. Голева, З.А. Осипова // Медицина экстремальных ситуаций. — 2015. — № 1 (51). — С. 27–40.
49. Николаева, Е. Н. Полиморфизм генов HLA класса II у больных пародонтитом / Е. Н. Николаева, В.Н. Царёв // Российский стоматологический журнал. — 2009. — № 2. — С. 56–59.
50. Николаева, Е.Н. Молекулярно-генетические маркеры риска генерализованного пародонтита и их применение в диагностике: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 03.00.07, 14.00.36 / Николаева Елена Николаевна – М., 2008. - 49 с.

51. Николаева, Е.Н. Разработка алгоритма диагностики хронического генерализованного пародонтита на основе микробиологических и иммуногенетических показателей / Е.Н. Николаева, В.Н. Царев, М.Б. Лагутин // Кафедра. Стоматологическое образование. — 2007. — № 6 (3). — С. 34–40.
52. Новикова, А.С. Диагностика и лечение хронического генерализованного пародонтита, ассоциированного с цитомегало- и герпесвирусной инфекцией: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.21, 03.00.07 / Новикова Анна Сергеевна – М., 2006. - 19 с.
53. Пародонтология. Национальное руководство / О.О. Янушевич, Л.А. Дмитриева. — М.: ГЭОТАР, 2018. — 752 с.
54. Петрин А.Н., Ассоциация полиморфизма генов цитокинов с пародонтитом / А.Н. Петрин, В.Н. Царев, Л.В. Акуленко, А.В. Сафонова, Л.В. Тарлычева, С.А. Боринская, А.В. Рубанович, Н.К. Янковский // Медицинская генетика. – 2011. – Т.10., № 12 (114). – С. 23-27.
55. Профилактическая стоматология / Э.М. Кузьмина, О.О. Янушевич. — М.: Практическая Медицина, 2016. — 544 с.
56. Разина, И.Н. Выявление дрожжеподобных грибов рода кандиды у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / И.Н. Разина, М.Г. Чеснокова, В.Б. Недосеко // Стоматология. — 2017. — Т. 96, № 4. — С. 4–6.
57. Савченко, Т.Н. Особенности иммунопатогенеза герпесвирусных инфекций во время беременности (обзор литературы) / Т.Н. Савченко, М.И. Агаева, И.А. Дергачева // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2014. — № 4. — С. 18–21.
58. Салиберг, М. Герпесвирусы человека. / в кн.: Микробиология и иммунология для стоматологов // под ред Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка. — М.: Практическая медицина, 2010. — С. 353-356.
59. Стоматологическая заболеваемость населения России. Заболевания пародонта и слизистой оболочки рта / О.О. Янушевич, Э.М. Кузьмина, И.Н. Кузьмина, Е.С. Петрина, В.Н. Беня, А.В. Лапатина— М.: МГМСУ, 2009. — 228 с.

60. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние твердых тканей зубов. Распространенность зубочелюстных аномалий. Потребность в протезировании / Э.М. Кузьмина, И.Н. Кузьмина, С.А. Васина, Т.А. Смирнова — М.: МГМСУ, 2009. — 236 с.
61. Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России / Э.М. Кузьмина, О.О. Янушевич, И.Н. Кузьмина. — М.: МГМСУ, 2019. — 304 с.
62. Хисматуллина, Ф. Р. Совершенствование диагностики и лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с герпесвирусной инфекцией: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.21 / Хисматуллина Фирдаус Раисовна – Пермь, 2008. - 22 с.
63. Хисматуллина, Ф.Р. Оптимизация диагностики и лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом, инфицированных герпесвирусом / Ф.Р. Хисматуллина, А.И. Булгакова, И.В. Валеев // Медицинский вестник Башкортостана. — 2015. — Т. 10, № 1. — С. 32–35.
64. Царев, В.Н. Микробиология, вирусология, иммунология полости рта / В.Н. Царев, М.М. Давыдова, Е.Н. Николаева, В.Н. Покровский, В.О. Пожарская, Л.Я. Плахтий, И.В. Спиранде, Р.В. Ушаков, Е.В. Ипполитов — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 576 с.
65. Царев, В.Н. Микробиология, вирусология, иммунология полости рта / В.Н. Царев, М.М. Давыдова, Е.В. Ипполитов, Е.Н. Николаева, Л.Я. Плахтий, В.О. Пожарская, В.Н. Покровский, Н.В. Рудаков, И.В. Спиранде, Р.В. Ушаков, Г.Г. Харсеева — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 720 с.
66. Царев, В.Н. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита / В.Н. Царёв, Е.Н. Николаева, Е.В. Ипполитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. — 2017. — № 5. — С. 101–112.
67. Царев, В.Н. Технологии генодиагностики в отечественной стоматологии / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева // Стоматология. — 2007. — № 5. — С. 82–87.

68. Царев, В.Н. Экспрессия рецепторов TLR-2 и TLR-4 на лимфоидных клетках как маркер инфекционных поражений пародонта / В.Н. Царев, Е.Н. Николаева, Е.В. Ипполитов, Е.М. Грецов // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 11, № 2. — С. 71–76.
69. Царева, Т.В. Лечебно-диагностическая тактика при дентальной имплантации у пациентов - носителей вирусов семейства *Herpesviridae*: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.14, 03.02.03 / Царёва Татьяна Викторовна – М., 2012. - 24 с.
70. Шатохин, А.И. Роль герпес-вирусов в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Шатохин, Е.В. Волчкова // Стоматология. — 2016. — Т. 95, № 2. — С. 89–91.
71. Abdullahi Nasir, I. Clinical Significance of IgG Avidity Testing and Other Considerations in the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection: A Review Update / I. Abdullahi Nasir, A. Babayo, MS. Shehu // Medical sciences. – 2016. – Vol. 4, № 1. – E5.
72. Agrawal, N. Is there a common pathogenesis in aggressive periodontitis & ankylosing spondylitis in HLA-B27 patient? / N. Agrawal, K. Agarwal, A. Varshney, N. Agrawal, A. Dubey // Medical Hypotheses. – 2016. – Vol. 90. – P. 63–65.
73. Aichelburg, M.C. Association of CMV-Specific T Cell-Mediated Immunity with CMV DNAemia and Development of CMV Disease in HIV-1-Infected Individuals / M.C. Aichelburg, L. Weseslindtner, M. Mandorfer, R. Strass, A. Rieger, T. Reiberger, E. Puchhammer-Stöck, K. Grabmeier-Pfistershammer // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 8. – e0137096.
74. Alfonso-Dunn, R. Transcriptional Elongation of HSV Immediate Early Genes by the Super Elongation Complex Drives Lytic Infection and Reactivation from Latency / R. Alfonso-Dunn, A.W. Turner, P.M. J. Beltran, J.H. Arbuckle, H.G. Budayeva, I.M. Cristea, T.M. Kristie // Cell Host & Microbe. – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 507–517.

75. Almand, E.A. Virus-Bacteria Interactions: An Emerging Topic in Human Infection / E.A. Almand, M.D. Moore, L.A. Jaykus // *Viruses*. – 2017. – Vol. 9, № 3. – E58.
76. Al-Omari, A. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review / A. Al-Omari, F. Aljamaan, W. Alhazzani, S. Salih, Y. Arabi // *Annals of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 110.
77. Ambili, R. Viruses: are they really culprits for periodontal disease? A critical review / R. Ambili, C. Preeja, V. Archana, K.J. Nisha, A. Seba, M.K. Reejamol // *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 179–187.
78. Armitage, G.C. Learned and unlearned concepts in periodontal diagnostics: a 50-year perspective / G.C. Armitage // *Periodontology 2000*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 20–36.
79. Azodo, CC. The roles of viruses in periodontal diseases / C.C. Azodo, P. Erhabor // *Journal of Dental Research and Review*. – 2015. – Vol. 2. – P. 37–41.
80. Baker, J.L. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria / J.L. Baker, B. Bor, M. Agnello, W. Shi, X. He // *Trends in Microbiology*. – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 362–374.
81. Balfour, H.H. Infectious mononucleosis / H.H. Balfour, S.K. Dunmire, K.A. Hogquist // *Clinical & Translational Immunology*. – 2015. – Vol. 4, № 2. – e33.
82. Bao, X. Risk factors of clinically refractory CMV reactivation following allogeneic HSCT: a single-center study in China / X. Bao, Q. Zhu, S. Xue, Y. Xu, X. Ma, F. Chen, X. Hu, Z. Zhu, S. Chen, A. Sun, D. Wu, Y. Song, H. Qiu // *Bone Marrow Transplantation*. – 2016. – Vol. 51, № 12. – P. 1625–1627.
83. Bartold, P.M. Host modulation: controlling the inflammation to control the infection / P.M. Bartold, T.E. Van Dyke // *Periodontology 2000*. – 2017. – Vol. 75, № 1. – P. 317–329.
84. Binshabaib, M. Contribution of herpesviruses in the progression of periodontal and peri-implant diseases in systemically healthy individuals / M. Binshabaib, S.S. ALHarthi, D. Salehpoor, D. Michelogiannakis, F. Javed // *Reviews in Medical Virology*. – 2018. – Vol. 28, № 5. – e1996.

85. Boeckh, M. Recent advances in cytomegalovirus: an update on pharmacologic and cellular therapies / M. Boeckh, W.J. Murphy, K.S. Peggs // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 24–29.
86. Brinkmann, MM. Cytomegalovirus immune evasion of myeloid lineage cells / M.M. Brinkmann, F. Dağ, H. Hengel, M. Messerle, U. Kalinke, L. Čičin-Šain // *Medical Microbiology and Immunology*. – 2015. – Vol. 204, № 3. – P. 367–382.
87. Busca, A. The use of ATG abrogates the antileukemic effect of cytomegalovirus reactivation in patients with acute myeloid leukemia receiving grafts from unrelated donors / A. Busca, R. Passera, M. Pini, F. Zallio, C. Dellacasa, E. Audisio, L. Giaccone, E. Maffini, C. Costa, R. Cavallo, B. Bruno // *American Journal of Hematology*. – 2015. – Vol. 90, № 6. – E117-21.
88. Calleri, G. A retrospective study of viral central nervous system infections: relationship amongst aetiology, clinical course and outcome / G. Calleri, V. Libanore, S. Corcione, F.G. De Rosa, P. Caramello // *Infection*. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 227–231.
89. Cattoir, L. Epstein-Barr virus serology and PCR: conflicting results in an immunocompetent host. A case report and review of literature / L. Cattoir, V. Van Hende, P. De Paepe, E. Padalko // *Acta Clinica Belgica*. – 2014. – Vol. 69, № 4. – P. 262–266.
90. Chen, Y. Epstein-Barr virus microRNAs regulate B cell receptor signal transduction and lytic reactivation / Y. Chen, D. Fachko, N.S. Ivanov, C.M. Skinner, R.L. Skalsky // *PLoS Pathogens*. – 2019. – Vol. 15, № 1. – e1007535.
91. Ciáurriz, M. The immune response to cytomegalovirus in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients / M. Ciáurriz, A. Zabalza, L. Beloki, C. Mansilla, E. Pérez-Valderrama, M. Lachén, E. Bandrés, E. Olavarria, N. Ramírez // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2015. – Vol. 72, № 21. – P. 4049–4062.
92. Cliffe, A.R. Restarting lytic gene transcription at the onset of herpes simplex virus reactivation / A.R. Cliffe, A.C. Wilson // *Journal of Virology*. – 2017. – Vol. 91, № 2. – e01419-16.

93. Contreras, A. Biology and pathogenesis of cytomegalovirus in periodontal disease / A. Contreras, J.E. Botero, J. Slots // *Periodontology* 2000. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 40–56.
94. Contreras, A. Herpesvirus infection of inflammatory cells in human periodontitis / A. Contreras, H.H. Zadeh, H. Nowzari, J. Slots // *Oral Microbiology and Immunology*. – 1999. – Vol.14, № 4. – P. 206–212.
95. Contreras, A. Herpesviruses in HIV-periodontitis / A. Contreras, A. Mardirossian, J. Slots // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2001. – Vol. 28, № 1. – P. 96–102.
96. Contreras, A. Herpesviruses in periodontal pocket and gingival tissue specimens / A. Contreras, H. Nowzari, J. Slots // *Oral Microbiology and Immunology*. – 2000. – Vol. 15, № 1. – P. 15–18.
97. Contreras, A. Human Herpesviridae in acute necrotizing ulcerative gingivitis in children in Nigeria / A. Contreras, W.A. Jr. Falkler, C.O. Enwonwu, E.O. Idigbe, K.O. Savage, M.B. Afolabi, D. Onwujekwe, T.E. Rams, J. Slots // *Oral Microbiology and Immunology*. – 1997. – Vol. 12, № 5. – P. 259–265.
98. Contreras, A. Mammalian viruses in human periodontitis / A. Contreras, J. Slots // *Oral Microbiology and Immunology*. – 1996. – Vol. 11, № 6. – P. 381–386.
99. Contreras, A. Relationship between herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria / A. Contreras, M. Umeda, C. Chen, I. Bakker, J.L. Morrison, J. Slots // *Journal of Periodontology*. – 1999. – Vol. 70, № 5. – P. 478–484.
100. Contreras, A. Typing of herpes simplex virus from human periodontium / A. Contreras, J. Slots // *Oral Microbiology and Immunology*. – 2001. – Vol. 16, № 1. – P. 63–64.
101. Darveau, R.P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis / R.P. Darveau // *Nature Reviews Microbiology*. – 2010. – Vol. 8, № 7. – P. 481-490.
102. Das, S. Detection of human herpes viruses in patients with chronic and aggressive periodontitis and relationship between viruses and clinical parameters /

- S. Das, G.S. Krithiga, S. Gopalakrishnan // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 203–209.
103. De Paschale, M. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions / M. De Paschale, P. Clerici // *World Journal of Virology*. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 31–43.
104. Descamps, V. Saliva polymerase chain reaction assay for detection and follow-up of herpesvirus reactivation in patients with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) / V. Descamps, M. Avenel-Audran, L. Valeyrie-Allanore, B. Bensaid, A. Barbaud, M. Al Jawhari, S. Ranger-Rogez // *JAMA Dermatology*. – 2013. – Vol. 149, № 5. – P. 565–569.
105. Dittmer, D.P. Oral shedding of herpesviruses in HIV-infected patients with varying degrees of immune status / D.P. Dittmer, K. Tamburro, H. Chen, A. Lee, M.K. Sanders, T.A. Wade, S. Napravnik, J. Webster-Cyriaque, M. Ghannoum, C.H. Shiboski, J.A. Aberg // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2017. – Vol. 31, № 15. – P. 2077–2084.
106. Donos, N. The periodontal pocket / N. Donos // *Periodontology 2000*. – 2018. – Vol. 76, № 1. – P. 7–15.
107. Drylewicz, J. Rapid reconstitution of CD4 T cells and NK cells protects against CMV-reactivation after allogeneic stem cell transplantation / J. Drylewicz, I.M. Schellens, R. Gaiser, N.M. Nanlohy, E.D. Quakkelaar, H. Otten, S. van Dorp, R. Jacobi, L. Ran, S. Spijkers, D. Koning, R. Schuurman, E. Meijer, F.L. Pietersma, J. Kuball, D. van Baarle // *Journal of Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 230.
108. Dunmire, S.K. The Incubation Period of Primary Epstein-Barr Virus Infection: Viral Dynamics and Immunologic Events / S.K. Dunmire, J.M. Grimm, D.O. Schmeling, H.H. Balfour Jr, K.A. Hogquist // *PLoS Pathogens*. – 2015. – Vol. 11, № 12. – e1005286.
109. Dupont, L. Cytomegalovirus latency and reactivation: recent insights into an age old problem / L. Dupont, M.B. Reeves // *Reviews in Medical Virology*. – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 75–89.

110. Ebersole, J.L. The periodontal war: microbes and immunity / J.L. Ebersole, D. Dawson 3rd, P. Emecen-Huja, R. Nagarajan, K. Howard, M.E. Grady, K. Thompson, R. Peyyala, A. Al-Attar, K. Lethbridge, S. Kirakodu, O.A. Gonzalez // *Periodontology* 2000. – 2017. – Vol. 75, № 1. – P. 52–115.
111. Elamin, A. Putative periodontopathic bacteria and herpes viruses interactions in the subgingival plaque of patients with aggressive periodontitis and healthy controls / A. Elamin, R.W. Ali, V. Bakken // *Clinical and Experimental Dental Research*. – 2017. – Vol. 3, № 5. – P. 183–190.
112. Feng, L. Human cytomegalovirus UL23 inhibits transcription of interferon- γ stimulated genes and blocks antiviral interferon- γ responses by interacting with human N-myc interactor protein / L. Feng, J. Sheng, GP. Vu, Y. Liu, C. Foo, S. Wu, P. Trang, M. Paliza-Carre, Y. Ran, X. Yang, X. Sun, Z. Deng, T. Zhou, S. Lu, H. Li, F. Liu // *PLoS Pathogens*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – e1006867.
113. Fitzsimmons, L. EBV and Apoptosis: The Viral Master Regulator of Cell Fate? / L. Fitzsimmons, G.L. Kelly // *Viruses*. – 2017. – Vol. 9, № 11. – E339.
114. Forrest, C. Proteome-wide analysis of CD8⁺ T cell responses to EBV reveals differences between primary and persistent infection / C. Forrest, A.D. Hislop, A.B. Rickinson, J. Zuo // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 14, № 9. – e1007110.
115. Forte, E. Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Reactivation of Human Cytomegalovirus Independently of Myeloid Cell Differentiation following Posttranscriptional Establishment of Latency / E. Forte, S. Swaminathan, M.W. Schroeder, J.Y. Kim, S.S. Terhune, M. Hummel // *MBio*. – 2018. – Vol. 9, № 5. – e01560-18.
116. François, C. Comparison of Abbott Architect®, Siemens Immulite®, and Diasorin Liaison® for determination of Epstein-Barr virus serological diagnosis / C. François, C. Segard, M. Bouvier, M. Stefanski, C. Pannier, P. Zawadzki, C. Roussel, D. Hecquet, G. Duverlie, E. Brochot, S. Castelain // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2018. – Vol. 90, № 2. – P. 96 –101.
117. Freer, G. Evaluation of T cell immunity against Human Cytomegalovirus: impact on patient management and risk assessment of vertical transmission / G.

- Freer, P. Quaranta, M. Pistello // *Journal of Immunology Research*. – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 9384813. – 8 p.
118. Gao, Z. Epstein-Barr virus is associated with periodontal diseases: A meta-analysis based on 21 case-control studies / Z. Gao, J. Lv, M. Wang // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, № 6. – e5980.
119. Gehlot, P. Spontaneous destructive periodontitis and skeletal bone damage in transgenic mice carrying a human shared epitope-coding HLA-DRB1 allele / P. Gehlot, S.L. Volk, H.F. Rios, K.J. Jepsen, J. Holoshitz // *RMD Open*. – 2016. – Vol. 2, № 2. – e000349.
120. Germi, R. Comparison of commercial extraction systems and PCR assays for quantification of Epstein-Barr virus DNA load in whole blood / R. Germi, J. Lupo, T. Semenova, S. Larrat, N. Magnat, L. Grossi, J.M. Seigneurin, P. Morand // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2012. – Vol. 50, № 4. – P. 1384–1389.
121. Glinšek B.U., Laboratory diagnosis and epidemiology of herpes simplex 1 and 2 genital infections / B.U. Glinšek, T. Uršič, M. Petrovec // *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* – 2015. – Vol. 24, № 2. – P. 31–35.
122. Goodrum, F. A Single-Cell Approach to the Elusive Latent Human Cytomegalovirus Transcriptome / F. Goodrum, S. McWeeney // *MBio*. – 2018. – Vol. 9, № 3. – e01001-18.
123. Griffin, D.E. Cytokines and hemokines /In: *Encyclopedia of virology* // eds.: A. Ganoff, R.G. Webster. – New York, 1999. – P. 338–344.
124. Grinde, B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response / B. Grinde // *Journal of oral microbiology*. – 2013. – Vol. 5. – 9 p.
125. Gugliandolo, C. Role of Bacterial Exopolysaccharides as Agents in Counteracting Immune Disorders Induced by Herpes Virus / C. Gugliandolo, A. Spanò, T.L. Maugeri, A. Poli, A. Arena, B. Nicolaus // *Microorganisms*. – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 464–483.
126. Hajishengallis, G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota / G. Hajishengallis // *Molecular Oral Microbiology*. – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 248–257.

127. Hayden, R.T. Progress in Quantitative Viral Load Testing: Variability and Impact of the WHO Quantitative International Standards / R.T. Hayden, Y. Sun, L. Tang, G.W. Procop, D.R. Hillyard, B.A. Pinsky, S.A. Young, A.M. Caliendo // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 423–430.
128. Himmelein, S. Differential Involvement during Latent *Herpes Simplex Virus* 1 Infection of the Superior and Inferior Divisions of the Vestibular Ganglia: Implications for Vestibular Neuritis / S. Himmelein, A. Lindemann, I. Sinicina, A.K.E. Horn, T. Brandt, M. Strupp, K. Hübner // *Journal of Virology*. – 2017. – Vol. 91, № 14. – e00331-17.
129. Hochman, N. Prevalence of viral antibodies in gingival crevicular fluid / N. Hochman, E. Mizrachi, J. Ehrlich, A. Morag, M. Schlesinger, P. Ever-Hadani, Z. Zakay-Rones // *New Microbiologica Journal*. – 1994. – Vol. 17, № 2. – P. 75–84.
130. Holdgate, N. Recent advances in primary Sjogren's syndrome / N. Holdgate, E.W. St Clair // *F1000Research*. – 2016. – Vol. 5. – F1000 Faculty Rev. – P. 1412.
131. Hu, Z. Immune escape of γ -herpesviruses from adaptive immunity / Z. Hu, E.J. Usherwood // *Reviews in Medical Virology*. – 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 365–378.
132. Imai, K. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* induces the Epstein-Barr virus lytic switch transactivator ZEBRA by histone modification / K. Imai, H. Inoue, M. Tamura, M.E. Cueno, H. Inoue, O. Takeichi, K. Kusama, I. Saito, K. Ochiai // *Biochimie*. – 2012. – Vol. 94, № 3. – P. 839–846.
133. *Infectious Diseases* / edit. J. Cohen, W. G. Powderly, S. M. Opal. - Amsterdam: Elsevier, 2017.
134. Ito, Y. Diagnostic values for the viral load in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic active Epstein-Barr virus disease / Y. Ito, M. Suzuki, J. Kawada, H. Kimura // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 268–271.
135. Jakovljevic, A. Herpesviral-bacterial co-infection in mandibular third molar pericoronitis / A. Jakovljevic, M. Andric, A. Knezevic, B. Milicic, K. Beljic-

- Ivanovic, N. Perunovic, N. Nikolic, J. Milasin // Clinical Oral Investigations. – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 1639–1646.
136. Jakovljevic, A. Human Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Genotypes in Apical Periodontitis Lesions / A. Jakovljevic, M. Andric, A. Knezevic, I. Soldatovic, N. Nikolic, D. Karalic, J. Milasin // Journal of Endodontics. – 2015. – Vol. 41, № 11. – P. 1847–1851.
137. Kato, A. Higher prevalence of Epstein-Barr virus DNA in deeper periodontal pockets of chronic periodontitis in Japanese patients / A. Kato, K. Imai, K. Ochiai, Y. Ogata // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – e71990.
138. Kato, A. Prevalence of Epstein-Barr virus DNA and *Porphyromonas gingivalis* in Japanese peri-implantitis patients / A. Kato, K. Imai, H. Sato, Y. Ogata // BMC Oral Health. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 148.
139. Kerr, J.E. Salivary Diagnostics and the Oral Microbiome / J.E. Kerr, G.D. Tribble // Advances in Salivary Diagnostics. – 2015. – P. 83–119.
140. Kew, V.G. Mitogen and stress activated kinases act co-operatively with CREB during the induction of human cytomegalovirus immediate-early gene expression from latency / V.G. Kew, J. Yuan, J. Meier, M.B. Reeves // PLoS Pathogens. – 2014. – Vol. 10, № 6. – e1004195.
141. Khosropanah, H. Quantification of Epstein-Barr Virus and Human Cytomegalovirus in Chronic Periodontal Patients / H. Khosropanah, M. Karandish, M. Ziaeyan, M. Jamalidoust // Jundishapur Journal of Microbiology. – 2015. – Vol. 8, № 6. – e18691.
142. Kimura, H. Measuring Epstein-Barr virus (EBV) load: the significance and application for each EBV-associated disease / H. Kimura, Y. Ito, R. Suzuki, Y. Nishiyama // Reviews in Medical Virology. – 2008. – Vol. 18, № 5. – P. 305–319.
143. Kinane, D.F. Periodontal disease. Foreword / D.F. Kinane, A. Mombelli // Frontiers of oral biology. – 2012. – Vol. 15. – P. 5–9.
144. Kinane, D.F. Periodontal diseases / D.F. Kinane, P.G. Stathopoulou, P.N. Papapanou // Nature Reviews Disease Primers. – 2017. – Vol. 3. – 14 p.

145. King, A.M.Q. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. 9-th report of the International Committee on taxonomy of viruses / A.M.Q. King, M.J. Adams, E.B. Carstens, E.J. Lefkowitz // Academic Press., 2012 – 1274 p.
146. Knipe, D.M. Snapshots: chromatin control of viral infection // D.M. Knipe, P.M. Lieberman, J.U. Jung, A.A. McBride, K.V. Morris, M. Ott, D. Margolis, A. Nieto, M. Nevels, R.J. Parks, T.M. Kristie// Journal of Virology. – 2013. – Vol. 435, № 1. – P. 141–156.
147. Koldehoff, M. Early CMV-replication after allogeneic stem cell transplantation is associated with a reduced relapse risk in lymphoma / M. Koldehoff, S.R. Ross, U. Dührsen, D.W. Beelen, A.H. Elmaagacli // Leukemia & Lymphoma. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 822–833.
148. Kornman, K.S. Quo vadis: what is the future of periodontics? How will we get there? / K.S. Kornman, W.V. Giannobile, G.W. Duff // Periodontology 2000. – 2017. – Vol. 75, № 1. – P. 353–371.
149. Lamont, R.J. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R.J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // Nature Reviews Microbiology. – 2018. – Vol. 16, № 12. – P. 745–759.
150. Lang, N.P. Periodontal health / N.P. Lang, P.M. Bartold // Journal of Clinical Periodontology. – 2018. – Vol. 89. – P. 9–16.
151. Li, F. Herpesviruses in etiopathogenesis of aggressive periodontitis: A meta-analysis based on case-control studies / F. Li, C. Zhu, F.Y. Deng, M.C.M. Wong, H.X. Lu, X. Feng // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 10. – e0186373.
152. Linderman, J.A. Immune Escape via a Transient Gene Expression Program Enables Productive Replication of a Latent Pathogen / J.A. Linderman, M. Kobayashi, V. Rayannavar, J.J. Fak, R.B. Darnell, M.V. Chao, A.C. Wilson, I. Mohr // Cell Reports. – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 1312–1323.
153. Lisboa, L.F. Analysis and clinical correlation of genetic variation in cytomegalovirus / LF. Lisboa, Y. Tong, D. Kumar, X.L. Pang, A. Åsberg, A. Hartmann, H. Rollag, A.G. Jardine, M.D. Pescovitz, A. Humar // Transplant Infectious Disease. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 132–140.

154. Longnecker L., Kieff E., Cohen J.I. Epstein-Barr virus. 6th ed. In: Knipe D.M., Howley P.M., Cohen J.I., Griffith D.E., Lamb R.A., Martin M.A. Fields Virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins – 2013. – p. 1898–959.
155. Looker, K.J. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012 / K.J. Looker, A.S. Magaret, K.M.E. Turner, P. Vickerman, S.L. Gottlieb, L.M. Newman // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 1. – e114989.
156. Louten, J. Herpesviruses / J. Louten // Essential Human Virology. – 2016. – P. 235–256.
157. Lucchesi, D. EBV and other viruses as triggers of tertiary lymphoid structures in primary Sjögren's syndrome / D. Lucchesi, C. Pitzalis, M. Bombardieri // Expert Review of Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 10, № 4. – P. 445–455.
158. Luckau, S. Vaccination Against Human Papilloma Viruses Leads to a Favorable Cytokine Profile of Specific T Cells / S. Luckau, T.P. Wehrs, S. Brandau, P.A. Horn, M. Lindemann // J. Immunother. – 2016. – Vol. 39. – P. 316–320.
159. Major, A. Management of Non-Diffuse Large B Cell Lymphoma Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder / A. Major, M. Kamdar // Current Treatment Options in Oncology. – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 33.
160. Matic Petrovic, S. Subgingival areas as potential reservoirs of different *Candida spp* in type 2 diabetes patients and healthy subjects / S. Matic Petrovic, M. Radunovic, M. Barac, J. K. Pficer, D. Pavlica, V.A. Arsenijevic, A. Pucar // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 1. – e0210527.
161. Mauramo, M. Associations of HLA-A, -B and -DRB1 types with oral diseases in Swiss adults / M. Mauramo, A.M. Ramseier, A. Buser, J.M. Tiercy, R. Weiger, T. Waltimo // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – e103527.
162. Mekker, A. Immune senescence: relative contributions of age and cytomegalovirus infection / A. Mekker, V.S. Tchang, L. Haeberli, A. Oxenius, A. Trkola, U. Karrer // PLoS Pathogen. – 2012. – Vol. 8, № 8. – e1002850.
163. Mombelli, A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy / A. Mombelli // Periodontology 2000. – 2018. – Vol. 76, № 1. – P. 85–96.

164. Münz, C. Role of human natural killer cells during Epstein-Barr virus infection / C. Münz // *Critical Reviews in Immunology*. – 2014. – Vol. 34, № 6. – P. 501–507.
165. Murata, T. Regulation of Epstein-Barr virus reactivation from latency / T. Murata // *Microbiology and Immunology*. – 2014. – Vol. 58, № 6. – P. 307–317.
166. Naqvi, A.R. Herpesviruses and MicroRNAs: New Pathogenesis Factors in Oral Infection and Disease? / A.R. Naqvi, J. Shango, A. Seal, D. Shukla, S. Nares // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2099.
167. Panchal, N. X-Linked Lymphoproliferative Disease Type 1: A Clinical and Molecular Perspective / N. Panchal, C. Booth, J.L. Cannons, P.L. Schwartzberg // *Frontiers in immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 666.
168. Papapanou, P.N. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P.N. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli, T. Dietrich, M. Feres, D.H. Fine, T.F. Flemmig, R. Garcia, W.V. Giannobile, F. Graziani, H. Greenwell, D. Herrera, R.T. Kao, M. Kebschull, D.F. Kinane, K.L. Kirkwood, T. Kocher, K.S. Kornman, P.S. Kumar, B.G. Loos, E. Machtei, H. Meng, A. Mombelli, I. Needleman, S. Offenbacher, G.J. Seymour, R. Teles, M.S. Tonetti // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 89, № 1. – P. 173–182.
169. Park, Y. Diagnostic Performance and Comparative Evaluation of the Architect, Liaison, and Platelia Epstein-Barr Virus Antibody Assays / Y. Park, B.G. Park, J. Ha, H.S. Kim // *Annals of Laboratory Medicine*. – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 458–465.
170. Passariello, C. Evaluation of microbiota associated with Herpesviruses in active sites of generalized aggressive periodontitis / C. Passariello, P. Gigola, L. Testarelli, M. Puttini, S. Schippa, S. Petti // *Annali di Stomatologia*. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 59–70.
171. Pawar, B.R. Herpes virus: A key missing piece of the periodontopathogenic jigsaw puzzle / B.R. Pawar, A.H. Tejani, P.P. Marawar, A.M. Mani // *Chronicles of Young Scientists*. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 245–250.

172. Pellett, P.E. The family Herpesviridae: a brief introduction / P.E. Pellett, B. Roizman // *Fields Virology*. – 2013. – Vol. 2, № 59. – P. 1802–1822.
173. Permar, S.R. Advancing Our Understanding of Protective Maternal Immunity as a Guide for Development of Vaccines To Reduce Congenital Cytomegalovirus Infections / S.R. Permar, M.R. Schleiss, S.A. Plotkin // *Journal of Virology*. – 2018. – Vol. 92, № 7. – e00030-18.
174. Picarda, G. Cytomegalovirus: Shape-Shifting the Immune System / G. Picarda, C.A. Benedict // *Journal of Immunology*. – 2018. – Vol. 200, № 12. – P. 3881–3889.
175. Picarsic, J. Post-transplant Burkitt lymphoma is a more aggressive and distinct form of post-transplant lymphoproliferative disorder / J. Picarsic, R. Jaffe, G. Mazariegos, S.A. Webber, D. Ellis, M.D. Green, M. Reyes-Múgica // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117, № 19. – P. 4540–4550.
176. Pivovarov, V.D. Immuno-PCR Assay for Quantitation of Antibodies to Epstein-Barr Virus / V.D. Pivovarov, D.Y. Ryazantsev, M.A. Simonova, T.V. Yegorova, S.V. Khlgatian, S.K. Zavriev, E.V. Svirshchevskaya // *Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 52, № 4. – P. 727–734.
177. Rahmanzadeh, R. B cells in multiple sclerosis therapy-A comprehensive review / R. Rahmanzadeh, M.S. Weber, W. Brück, S. Navardi, M.A. Sahraian // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 137, № 6. – P. 544–556.
178. Retamal-Díaz, A.R. A *Herpes Simplex Virus* Type 2 Deleted for Glycoprotein D Enables Dendritic Cells to Activate CD4⁺ and CD8⁺ T Cells / A.R. Retamal-Díaz, A.M. Kalergis, S.M. Bueno, P.A. González // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 904.
179. Rodríguez, Y. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases / Y. Rodríguez, M. Rojas, Y. Pacheco, Y. Acosta-Ampudia, C. Ramírez-Santana, D.M. Monsalve, M.E. Gershwin, J.M. Anaya // *Cellular & Molecular Immunology*. – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. 547–562.
180. Roizman, B. Herpes simplex viruses / B. Roizman, D.M. Knipe, R.J. Whitley // *Fields Virology*. – 2013. – P. 1823–1897.

181. Sabeti, M. Endodontic herpesviruses: prevalence, pathogenicity and systemic risk / M. Sabeti, S.A. Vahdati // *Journal of Dentistry Forecast.* – 2018. – Vol. 1, № 1. – 9 p.
182. Sanguenza-Acosta, M. Epstein-Barr virus and skin / M. Sanguenza-Acosta, E. Sandoval-Romero // *Anais Brasileiros de Dermatologia.* – 2018. – Vol. 93, № 6. – P. 786–799.
183. Saygun, I. Detection of human viruses in patients with chronic periodontitis and the relationship between viruses and clinical parameters / I. Saygun, S. Sahin, A. Ozdemir, B. Kurtiş, M. Yapar, A. Kubar, G. Ozcan // *Journal of Periodontology.* – 2002. – Vol. 73, № 12. – P. 1437–1443.
184. Schmidt-Hieber, M. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT / M. Schmidt-Hieber, M. Labopin, D. Beelen, L. Volin, G. Ehninger, J. Finke, G. Socié, R. Schwerdtfeger, N. Kröger, A. Ganser, D. Niederwieser, E. Polge, I.W. Blau, M. Mohty // *Blood.* – 2013. – Vol. 122, № 19. – P. 3359–3364.
185. Sharma, R. Comparative analysis of presence of Cytomegalovirus (CMV) and Epsteinbarr virus -1 (EBV-1) in cases of chronic periodontitis and aggressive periodontitis with controls / R. Sharma, O. Padmalatha, G. Kaarthikeyan, N.D. Jayakumar, S. Varghese, K. Sherif // *Indian Journal of Dental Research.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 454–458.
186. Sharma, S. Revelation of Viral - Bacterial Interrelationship in Aggressive Periodontitis via Polymerase Chain Reaction: A Microbiological Study / S. Sharma, R.P. Tapashetti, S.R. Patil, S. M. Kalra, G.K. Bhat, S. Guvva // *Journal of International Oral Health.* – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 101–107.
187. Shen, J.H. Seroprevalence of *Herpes Simplex Virus* Type 1 and 2 in Taiwan and Risk Factor Analysis, 2007 / J.H. Shen, K.Y. Huang, C. Chao-Yu, C.J. Chen, T.Y. Lin, Y.C. Huang // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 8. – e0134178.
188. Sickinger, E. Comparative evaluation of the new ARCHITECT EBV assays considering different testing algorithms / E. Sickinger, M. Berth, A. Vockel, H.B.

Braun, M. Oer, C. Buenning // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2014. – Vol. 79, № 3. – P. 310–316.

189. Sidairi, Al.H. Comparison of two automated instruments for Epstein–Barr virus serology in a large adult hospital and implementation of an Epstein–Barr virus nuclear antigen-based testing algorithm / Al.H. Sidairi, K. Binkhamis, C. Jackson, C. Roberts, C. Heinsteins, J. MacDonald, R. Needle, T.F. Hatchette, J.J. Leblanc // *J. Med. Microbiol.* – 2017. – Vol. 66, № 11. – P. 1628–1634.

190. Silva, N. Host response mechanisms in periodontal diseases / N. Silva, L. Abusleme, D. Bravo, N. Dutzan, J. Garcia-Sesnich, R. Vernal, M. Hernández, J. Gamonal // *Journal of Applied Oral Science*. – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 329–355.

191. Sippert, E.Â. HLA haplotypes and genotypes frequencies in Brazilian chronic periodontitis patients / E.Â. Sippert, C. de Oliveira e Silva, C.M. Ayo, S.B.D. Marques, J.E.L. Visentainer, A.M. Sell // *Mediators of Inflammation*. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 481656. – 8 p.

192. Slots, J. Epstein-Barr virus in oral diseases / J. Slots, I. Saygun, M. Sabeti, A. Kubar // *Journal of Periodontal Research*. – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 235–244.

193. Slots, J. Human viruses in periodontitis / J. Slots // *Periodontology 2000*. – 2010. – Vol. 53. – P. 89–110.

194. Slots, J. Periodontal herpesviruses: prevalence, pathogenicity, systemic risk / J. Slots // *Periodontology 2000*. – 2015. – Vol. 69, № 1. – P. 28–45.

195. Slots, J. Periodontitis: facts, fallacies and the future / J. Slots // *Periodontology 2000*. – 2017. – Vol. 75, № 1. – P. 7–23.

196. Slots, J. Periodontology: past, present, perspectives / J. Slots // *Periodontology 2000*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 7–19.

197. Smatti, M.K. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update / M.K. Smatti, D.W. Al-Sadeq, N.H. Ali, G. Pintus, H. Abou-Saleh, G.K. Nasrallah // *Frontiers in Oncology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 211.

198. Stein, J.M. Failure to detect an association between aggressive periodontitis and the prevalence of herpesviruses / J.M. Stein, S. Said Yekta, M. Kleines, D. Ok,

- A. Kasaj, S. Reichert, S. Schulz, S. Scheithauer // Journal of Clinical Periodontology. – 2013. – Vol. 40, № 1. – P. 1–7.
199. Stern, J. Reduced expression of gamma interferon in serum and marked lymphoid depletion induced by *Porphyromonas gingivalis* increase murine morbidity and mortality due to cytomegalovirus infection / J. Stern, E. Shai, B. Zaks, A. Halabi, Y. Hour-Haddad, L. Shapira, A. Palmon // Infection And Immunity. – 2004. – Vol. 72, № 10. – P. 5791–5798.
200. Styles, C.T. The Cooperative Functions of the EBNA3 Proteins Are Central to EBV Persistence and Latency / C.T. Styles, K. Paschos, R.E. White, P.J. Farrell // Pathogens. – 2018. – Vol. 7, № 1. – E31.
201. Sunde, P.T. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in apical and marginal periodontitis: a role in pathology? / P.T. Sunde, I. Olsen, M. Enersen, K. Beiske, B. Grinde // Journal of Medical Virology. – 2008. – Vol. 80, № 6. – P. 1007–1011.
202. Suzich, J.B. Strength in diversity: Understanding the pathways to herpes simplex virus reactivation / J.B. Suzich, A.R. Cliffe // Journal of Virology. – 2018. – Vol. 522. – P. 81–91.
203. Tang, L. Quantitative Assessment of Commutability for Clinical Viral Load Testing Using a Digital PCR-Based Reference Standard / L. Tang, Y. Sun, D. Buelow, Z. Gu, A.M. Caliendo, S.B. Pounds, R. Hayden // Journal of Clinical Microbiology. – 2016. – Vol. 54, № 6. – P. 1616–1623.
204. Tanner, A.C. Anaerobic culture to detect periodontal and caries pathogens / A.C. Tanner // Journal of Oral Biosciences. – 2015. – Vol. 57, № 1. – P. 18–26.
205. Taylor, G.S. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease / G.S. Taylor, H.M. Long, J.M. Brooks, A.B. Rickinson, A.D. Hislop // Annual Review of Immunology. – 2015. – Vol.33. – P. 787–821.
206. Teles, R. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology / R. Teles, F. Teles, J. Frias-Lopez, B. Paster, A. Haffajee // Periodontology 2000. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 95–162.

207. Thorley-Lawson, D.A. EBV Persistence--Introducing the Virus / D.A. Thorley-Lawson // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. – 2015. – Vol. 390, № 1. – P. 151–209.
208. Ting, M. Herpesviruses in periodontal disease / M. Ting, J. Slots // *Herpesviridae*. – 2017. – 20 p.
209. Van den Eynden, G.G.G.M., Salgado, R., Willard-Gallo, K. Immunology of Solid Tumors Beyond Tumor-Infiltrating Lymphocytes: The Role of Tertiary Lymphoid Structures. In: Akslen L., Watnick R. (eds) *Biomarkers of the Tumor Microenvironment*. Springer, Cham. – 2017. – P. 259 – 280.
210. Varani, S. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences / S. Varani, M.P. Landini // *Herpesviridae*. – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 6.
211. Velapasamy, S. The Dynamic Roles of TGF- β Signalling in EBV-Associated Cancers / S. Velapasamy, CW. Dawson, LS. Young, IC. Paterson, L.F. Yap // *Cancers*. – 2018. – Vol. 10, № 8. – pii: E247.
212. Vincent-Bugnas, S. EBV infection is common in gingival epithelial cells of the periodontium and worsens during chronic periodontitis / S. Vincent-Bugnas, S. Vitale, C.C. Mouline, W. Khaali, Y. Charbit, P. Mahler, I. Prêcheur, P. Hofman, J.L. Maryanski, A. Doglio // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – e80336.
213. Wang, A. Differential expression of EBV proteins LMP1 and BHFR1 in EBV associated gastric and nasopharyngeal cancer tissues / A. Wang, W. Zhang, M. Jin, J. Zhang, S. Li, F. Tong, Y. Zhou // *Molecular Medicine Reports*. – 2016. – Vol. 13, № 5. – P. 4151–4158.
214. Wang, C.B. Cytomegalovirus IgM Seroprevalence among Women of Reproductive Age in the United States / C.B. Wang, C.S. Dollard, M.M. Amin, S.R. Bialek // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – e0151996.
215. Wang'ondur, R. DNA Damage Signaling Is Induced in the Absence of Epstein-Barr Virus (EBV) Lytic DNA Replication and in Response to Expression of ZEBRA / R. Wang'ondur, S. Teal, R. Park, L. Heston, H. Delecluse, G. Miller // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 5. – e0126088.

216. Wen, L. Serologic and viral genome prevalence of HSV, EBV, and HCMV among healthy adults in Wuhan, China / L. Wen, Q. Yong, C. Shuang, X. Jiang, Y.P. Ma, W. Fang, W. Wang, J. Cui, Q. Ruan, F. Zhao, F. Hu, M.H. Luo // *Journal of Medical Virology*. – 2018. – Vol. 90, № 63. – P. 571–581.
217. Worth, A.J. Severe Epstein-Barr virus infection in primary immunodeficiency and the normal host / A.J. Worth, C.J. Houldcroft, C. Booth // *British Journal of Haematology*. – 2016. – Vol. 175, № 4. – P. 559–576.
218. Zaveri, H. Triphala: An Alternative Therapy in Periodontics – A Critical Review / H. Zaveri, V. Rathva, A. Sant, D. Dave // *Journal of Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 5–11.
219. Zhu, C. Association between herpesviruses and chronic periodontitis: of meta-analysis based on case-control studies / C. Zhu, F. Li, M.C.M. Wong, X. Feng, H. Lu, W. Xu // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 12. – e0144319.