

## ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ЗАЛУЧЕННЯ Toll-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА (огляд літератури)

**Копчак О.В.** <https://orcid.org/0000-0003-3244-2041>  
**Петрушанко П.А.** <https://orcid.org/0009-0005-0212-9961>

*Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», Київ, Україна*

*sykes2134465@gmail.com*

**Актуальність.** Генералізований пародонтит – це захворювання, ключовою ланкою патогенезу якого є запалення. Індукція запалення відбувається бактеріальними патогенами через Toll-подібні рецептори (TLR) резидентних клітин із залученням нейтрофілів, які мігрують із мікроциркуляторного русла та продукують прозапальні цитокіни. Під впливом останніх активуються остеокласти та викликають резорбцію альвеолярної кістки. Важливим є з'ясування поліморфного стану генів Toll-подібних рецепторів, що істотно впливає на ефективність імунної відповіді.

**Ціль:** на підставі аналізу літературних даних встановити значення клітинних сигнальних шляхів, зокрема – Toll-подібних рецепторів та поліморфного стану їх генів, у механізмах виникнення генералізованого пародонтиту.

**Матеріали та методи.** Предметом пошуку були наукові публікації української та іноземної літератури за останні 10 років, що містили ключові слова: захворювання пародонту, генералізований пародонтит, етіологія, патогенез, діагностика, лікування, Toll-подібні рецептори, TLR4, фактори ризику, генетичні поліморфізми за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 222 джерела, з яких для даної статті було відібрано 33.

**Результати.** Генералізований пародонтит є одним із найпоширеніших стоматологічних захворювань, труднощі його своєчасної діагностики та ефективного лікування обумовлюють необхідність пошуку нових патогенетичних ланок, що стануть підґрунтям для більш поглибленого розуміння його патогенезу й розробки нових методів діагностики та лікування. TLR одними з перших взаємодіють з патогенними бактеріями й запускають реакції вродженого та адаптивного імунітету. Під впливом TLR збільшується рівень цитокінів, хемокинів та інших медіаторів запалення. Поліморфізм генів TLR обумовлює особливості індивідуальної реактивності, порушення експресії TLR може призводити до ураження слизової оболонки і генералізації процесу. Розподіл поліморфізмів відрізняється в різних популяціях, що обумовлює необхідність проведення окремого дослідження в українській популяції.

**Ключові слова:** захворювання пародонту, генералізований пародонтит, етіологія, патогенез, діагностика, лікування, Toll-подібні рецептори, TLR4, фактори ризику, генетичні поліморфізми.

**Актуальність.** Генералізований пародонтит – хронічне захворювання запального характеру комплексу тканин, що оточують та забезпечують підтримку зуба, внаслідок якого руйнується зв'язковий апарат зуба, розвивається деструкція кісткової тканини й відбувається втрата зуба [1]. Відмічено ріст захворюваності з віком з особливим приростом від 30 до 40 років, тобто серед найбільш працездатної групи населення, що обумовлює високу медико-соціальну значимість пародонтиту [2]. У людей у віці від 20 до 79 років пародонтит діагностується від 35 до 50 %, тяжкий перебіг визначається у 9-11 %, при цьому у старшій віковій групі генералізований пародонтит може сягати 95 % [3, 4].

Розвиток пародонтиту призводить до порушення функції жування, а отже й процесів травлення, і є однією з основних причин втрати зубів, що має не тільки естетичний сенс, але й впливає в цілому на загальний стан здоров'я людини [2]. Тривалий безсимптомний період на початку захворювання є причиною пізнього звернення пацієнтів за стоматологічною допомогою та сприяє поширенню патологічного процесу [5].

На розвиток пародонтиту мають вплив шкідливі звички (паління), рівень освіти та соціальний стан. Паління впливає на стан мікробіоти, дисбактеріоз у курців проявляється меншою різноманітністю бактерій (переважно *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*), тоді як стабільна та здорова мікробна спільнота налічує більшу кількість сприятливих мікробів. Провідними факторами ризику розвитку хронічного пародонтиту є: паління; вживання алкоголю; ожиріння; цукровий діабет; метаболічний синдром; недостатність вітаміну Д3 та кальцію, остеопороз; генетичні фактори [6].

Генералізований пародонтит – захворювання, основною ланкою патогенезу якого є запалення. Індукція запалення відбувається бактеріальними патогенами через Toll-подібні рецептори, резидентні клітини (епітеліоцити, дендритні клітини, фібробласти) за допомогою хемоатрактантів залучають нейтрофіли, які мігрують із мікроциркуляторного русла та продукують прозапальні цитокіни (TNF $\alpha$ , IL-

1 $\beta$ , IL-6) під впливом останніх активуються остеокласти та викликають резорбцію альвеолярної кістки [7].

**Ціль:** на підставі аналізу літературних даних встановити значення клітинних сигнальних шляхів, зокрема – Toll-подібних рецепторів та поліморфного стану їх генів, у механізмах виникнення генералізованого пародонтиту.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Стратегія наукового пошуку забезпечувала комплексний та прозорий підхід та ґрунтувалася на підставі рекомендацій PRISMA 2020 (2021). Предметом пошуку були наукові публікації української та іноземної літератури за останні 10 років, що містили ключові слова: захворювання пародонту, генералізований пародонтит, етіологія, патогенез, діагностика, лікування, Toll-подібні рецептори, TLR4, фактори ризику, генетичні поліморфізми за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 222 джерела, з яких для даної статті було відібрано 33.

## РЕЗУЛЬТАТИ

*Особливості патогенезу генералізованого пародонтиту*

Генералізований пародонтит – мультифакторне захворювання, розвиток якого пов'язаний з дисбалансом біоценозу біоплівки та руйнівними механізмами імунної системи [8]. Біоплівка – полікомпонентна структура на поверхні зуба, що складається як з органічних, так і неорганічних компонентів, при цьому до 70 % органіки складають мікроорганізми [3]. Мікроорганізми біоплівки початково мають симбіотичні властивості і певною мірою сприяють розвитку адаптивного імунітету, до них належать *T. forsythia*, *Tr. denticola*, *Pl. intermedia*.

Факторами, що сприяють розвитку запалення є колонізація біоплівки патогенними бактеріями й дисбактеріоз мікробіоти. Розмноження бактерій супроводжується активним метабо-

лізмом внаслідок чого накопичуються сірководень та аміак, коротколанцюгові карбонові кислоти (капронова, фенілоцетова, масляна, пропіонова, валеріанова) [9]. Особливе значення в патогенезі генералізованого пародонтиту мають пародонтопатогенні мікроорганізми, наприклад *Porphyromonas gingivalis* впливає на активацію та хемотаксис нейтрофілів через виділення ліпополісахаридів та секрецію цитокінів (інтерлейкін (IL)-8) з клітин оточуючого середовища. *Porphyromonas gingivalis* також продукує специфічні ферменти - гінгіпаїни, що мають руйнівні властивості та захищають патогени від білків системи комплементу [10].

Ще одним механізмом за допомогою якого патогенні бактерії, зокрема *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans* та *F. nucleatum* уникають імунної системи є внутрішньоклітинна інвазія епітеліальних клітин слизової оболонки ротової порожнини [11]. Крім того, деякі бактерії, наприклад, *P. gingivalis* та *P. intermedia*, здатні утворювати капсули, що захищають їх від фагоцитозу нейтрофілами та макрофагами [12].

Важлива роль у розпізнаванні бактерій належить дендритним клітинам, які презенту-

ють антигени та активують імунну відповідь через IL-12 й IL-18 [13]. Реакції клітинного та гуморального імунітету залучаються через Т-хелпери -1 (Th-1), Th-2, Th-17 та регуляторних Т-клітин (Th-reg) [14]. Встановлено, що саме перевага Th-2, Th-17, Th-reg над Th-1 і, відповідно, збільшення вкладу В-лімфоцитів та плазматичних клітин грають суттєву роль в патогенезі генералізованого пародонтиту [14].

Одним із компонентів запалення є судинна реакція, відмічено кореляцію між тяжкістю перебігу генералізованого пародонтиту та ступенем змін судин мікроциркуляторного русла [15]. Ясенна борозна першою зі структур пародонту зазнає впливу запального процесу внаслідок чого збільшується продукція ясенної рідини [3]. Далі процес поширюється на під'ясенну ділянку, де активуються анаеробні мікроорганізми і в умовах дефіциту кисню витісняють інші бактерії з мікробіоценозу. Розвиток запалення супроводжується змінами мікроциркуляції, ексудацією та еміграцією в першу чергу – нейтрофілів.

Таким чином, аналіз розвитку запалення, що впливає на якісні зміни складу біоплівки, дозволив нам сформувати порочне коло патогенезу пародонтиту (рис. 1).

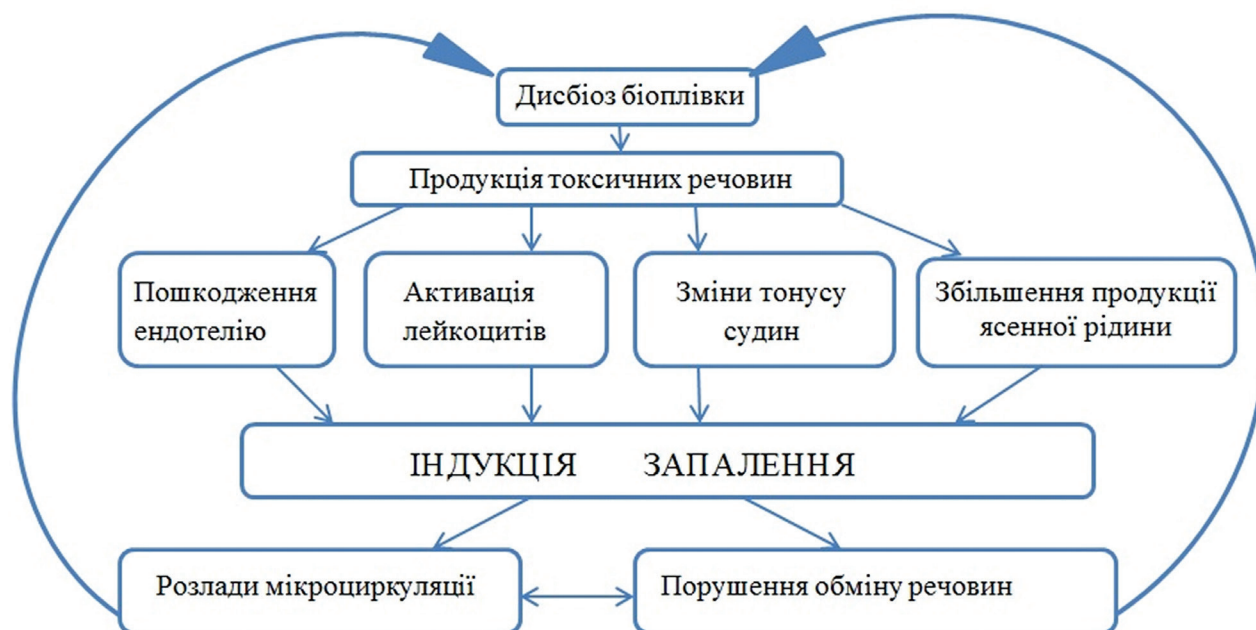


Рис. 1. Порочне коло запалення при пародонтиті

Ліпополісахариди патогенних бактерій активують каскад реакцій: продукцію цитокинів, біогенних амінів, гормонів, внаслідок агрегації формених елементів та ушкодження ендотелію (формування місцевої ендотеліальної дисфункції) порушується мікроциркуляція та розвивається локальна ішемія, що призводить до гіпоксичних ушкоджень і деструкції структур пародонту. Тож одним з патогенетично обґрунтованих методів лікування є зменшення запалення [16].

#### *Молекулярні механізми залучення Toll-подібного рецептора при генералізованому пародонтиті*

Toll-подібні рецептори (TLR – Toll-Like Receptors) є одними із поширених молекулярних комплексів для розпізнавання PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern – патоген асоційованих молекулярних патернів) [17]. Під контролем TLR знаходяться реакції як вродженого, так і адаптивного імунітету [18]. В залежності від локалізації всі TLR розподіляються на дві групи: розташовані на плазматичних мембранах TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 та внутрішньоклітинні – на мембранах ендосом TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, TLR11, TLR12, TLR13 [19].

TLR, що локалізуються на поверхні клітин (лейкоцитів, епітеліоцитів, фібробластів, міоцитів, дендритних клітин та інших) реагують на ліпополісахариди, пептидоглікани, ліпопептиди, зимозан бактеріального та грибового походження, запускають первинну імунну відповідь при проникненні патогенів [20].

Внутрішньоклітинна сигналізація від TLR відбувається через цитозольні адаптерні білки: TIRAP (Toll/interleukin-1 receptor domain containing adaptor protein), TRIF (TIR domain-containing adaptor protein inducing interferon- $\beta$ ), TRAM (TRIF-related adaptor molecule), SARM (Sterile alpha and TIR motif containing 1) та MyD88 (Myeloid Differentiation protein 88) [21].

Поліморфізм генів TLR відображається на взаємодії з лігандами, індукції внутрішньоклітинних месенджерів, передачі позаклітинних сигналів і як наслідок – різноманітності індивідуальних реакцій на дію тих чи інших

чинників [23]. TLR є потенційною мішенню в імунотерапії таких захворювань як рак, аутоімунна патологія, важкі бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції [24].

Ген TLR4 локалізований на 9 хромосомі 9q32-33, його першим серед інших генів сімейства TLR у людини у 1997 році описали R. Medzhitov та C. Janeway. Одним із основних лігандів TLR4 є ліпополісахариди грамнегативних бактерій, крім того даний вид рецепторів активується під дією грибків, тейхуронової кислоти грампозитивних бактерій, глікофосфоліпідів найпростіших, білкової оболонки вірусів [25]. Окрім екзогенних TLR4 має і ендогенні ліганди DAMP (Damage-Associated Molecular Pattern – молекулярних патернів, що асоційовані з ушкодженням), в ролі яких виступають білки теплового шоку (Heat shock proteins – Hsp60, Hsp70, Hsp90), фібрoneктин, фібриноген, олігосахариди гіалуронової кислоти, сурфактантний білок А, білок HMGB1.

Структура TLR4 має три домена: позаклітинний, трансмембранний та цитоплазматичний [21]. Позаклітинний домен багатий лейцином (LRR – leucine rich repeats), формується  $\alpha$ - та  $\beta$ -ланцюгами, які утворюють підковоподібну структуру на поверхні клітини, саме третинна структура даного фрагменту TLR визначає специфічність взаємодії рецептора з лігандом. Трансмембранний домен збагачений цистеїном, цитоплазматичний домен має подібність до структури цитокинів сімейства IL-1, тому має назву TIR (Toll/IL-receptor).

Внутрішньоклітинна сигналізація від TLR4 відбувається двома шляхами: MyD88-залежним та MyD88-незалежним, які активуються за конкурентним зв'язком [26]. Якщо структури бактеріальних клітин знаходяться зовні, взаємодія TLR4 з ліпополісахаридами відбувається за допомогою білка-адаптера MD2 (Myeloid Differentiation factor-2), як наслідок відбувається конформація цитозольного TIR домену, що зв'язується вже з цитозольним адаптерним білком, запуск сигнального каскаду сімейства кіназ, активація ядерних факторів [27].

Активація адаптерного білка MyD88 залучає кіназу IRAK (IL-1 receptor associated kinase) та TRAF6 (TNF Receptor Associated Factor 6) до

сигналізації через MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) та IKK (IkB kinase complex), що призводить до вивільнення транскрипційних факторів активаторного білка AP-1 (Activator Protein-1) і транскрипційного ядерного фактору NF-κB (Nuclear Factor-κB) з подальшою транслокацією до ядра [21].

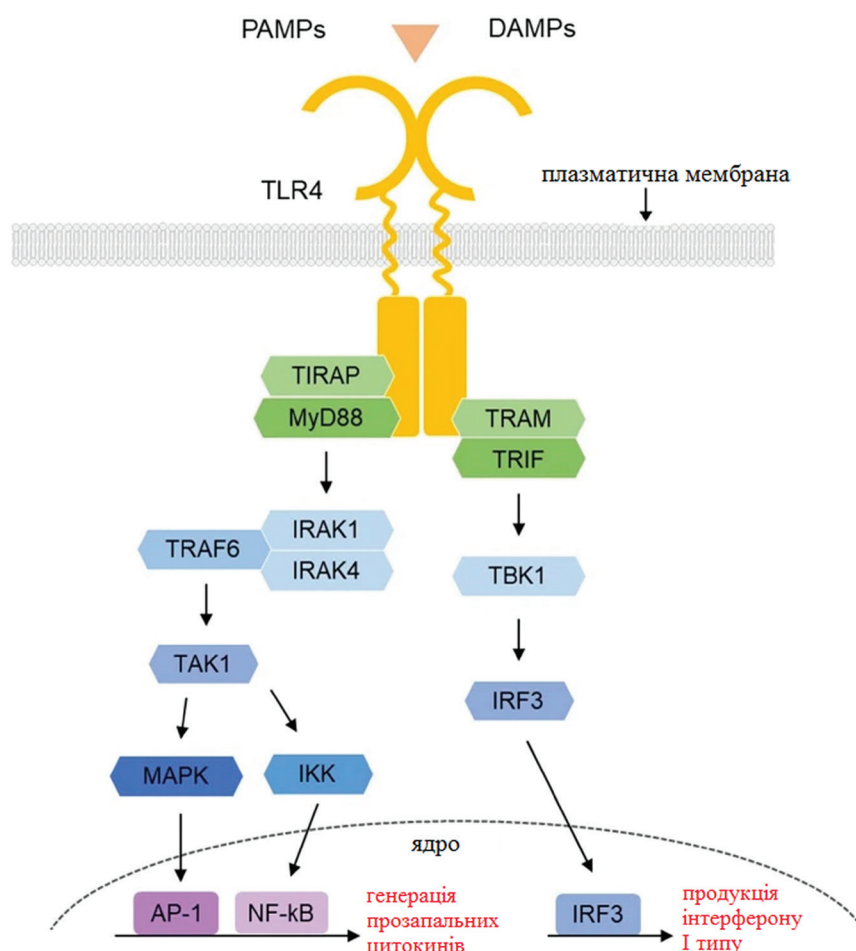
Находження NF-κB та AP-1 до ядра забезпечує активацію генів прозапальних цитокінів (рис. 2).

У разі надходження структур патогенів до клітини шляхом ендоцитозу, відбувається їх транслокація до TLR в ендосомах [28]. TIR-домен зв'язується з TRIF/TRAM адаптерними протеїнами, через TBK-1 кіназу (TANK-Binding Kinase 1) активує транскрипційний фактор IRF3 (Interferon Regulatory Factor 3) з наступною продукцією інтерферону 1-го типу (див. рис. 2).

Під контролем TLR4 знаходиться активність нейтрофілів [29], які першими рекрутуються з циркуляторного руслу та акумулюються у вогнищі запалення; активація й диференціювання В-лімфоцитів та продукція імуноглобулінів; залучення регуляторних Т-клітин (T-reg); активація фібробластів, міофібробластів, епітеліоцитів та ендотеліоцитів.

Таким чином, TLR4 є одним із ключових регуляторів імунних реакцій, що відбуваються шляхом активації транскрипційних факторів, зміна його експресії впливає на продукцію прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, TNFα, інтерферону I-типу. Варіабельність індивідуальної реактивності, ступеню активності імунних реакцій, перебіг запалення обумовлені в значній мірі поліморфізмом гену TLR4 [30].

Встановлені асоціативні зв'язки генералізованого пародонтиту та поліморфізмів



**Рис. 2.** Сигнальні шляхи TLR4 під впливом патоген-асоційованих молекулярних патернів (PAMPs) та молекулярних патернів, що асоційовані з ушкодженням (DAMPs) (за H.J. Kim et al., 2023 [21])

rs11536889, rs1927906, rs1927911, rs2149356, rs4986790, rs2737190, rs4986791, rs787384 гену TLR4 у пацієнтів з колонізацією *P. gingivalis* [31]. Результати дослідження показали, що наявність SNP поліморфізмів rs1927911 (TT/CC + CT) ( $p=0,007$ ), rs2149356 (TT/GG + GT) ( $p=0,013$ ) та rs2737190 (GG/AA + AG) ( $p=0,007$ ) можна розглядати як фактори ризику розвитку захворювання [31]. Поліморфізми rs4986790 та rs4986791 в китайській популяції не зустрічались. Отримані дані свідчать, що генетичні фактори у сукупності з патогенною бактерією *P. gingivalis* впливають на розвиток пародонтиту.

В дослідженні А. Ozturk та А.Р. Vieira (2009) при дослідженні поліморфізму rs4986790 встановлено, що алель 299Gly (+896 A>G) є фактором ризику розвитку пародонтиту (ВШ=1,43, 95% ВІ 1,04-1,97;  $P=0,03$ ), тоді як інший алель 399Ile (+1196 C>T) - мав протективні властивості (ВШ=0,29; 95% ВІ 0,13-0,61;  $P=0,001$ ) [32].

Варіабельність поліморфізмів гену TLR4 в китайській популяції досліджували Y.S. Ding зі співавт. (2015), встановлено зв'язок поліморфізму rs11536889 (G>C) з перебігом та важкістю пародонтиту [33].

## ВИСНОВКИ

1. Генералізований пародонтит є одним із найпоширеніших захворювань, труднощі його своєчасної діагностики та ефективного лікування обумовлюють необхідність пошуку нових патогенетичних ланок, що стануть підґрунтям для розуміння його патогенезу й розробки нових методів діагностики та лікування.
2. TLR одними з перших взаємодіють з патогенними бактеріями й запускають реакції вродженого та адаптивного імунітету. Під впливом TLR збільшується рівень цитокинів, хемокинів та інших медіаторів запалення.
3. Поліморфізм генів TLR обумовлює особливості індивідуальної реактивності, порушення експресії TLR може призводити до ураження слизової оболонки і генералізації процесу. Розподіл поліморфізмів відрізня-

ється в різних популяціях, що обумовлює необхідність проведення окремого дослідження в українській популяції.

**Конфлікт інтересів.** Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

**Джерела підтримки.** Виконання даного дослідження та написання рукопису було здійснено без зовнішнього фінансування.

## REFERENCES

1. Manresa C, Sanz-Miralles EC, Twigg J, Bravo M. Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 1;1(1):CD009376. DOI: 10.1002/14651858.
2. Jaumet L, Hamdi Z, Julia C, Hercberg S, Touvier M, Bouchard P, Carra MC, Andreeva VA. Periodontitis assessed with a new screening tool and oral health-related quality of life: cross-sectional findings among general-population adults. *Qual Life Res.* 2023 Jan;32(1):259-272. DOI: 10.1007/s11136-022-03215-x.
3. Хайтович М.В. Протизапальна системна фармакотерапія пародонтиту (огляд літератури). *Oral and General Health.* 2021;2(1):6-12.
4. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J.* 2021 Dec;71(6):462-476. DOI: 10.1111/idj.12630.
5. Anuwar AHK, Ng CW, Safi SH, Saub R, Ab-Murat N. Modelling the national economic burden of non-surgical periodontal management in specialist clinics in Malaysia using a markov model. *BMC Oral Health.* 2024 Mar 18;24(1):346. DOI: 10.1186/s12903-024-04094-z.
6. Alarcón-Sánchez MA. Influence of obesity on subgingival microbiota composition in subjects with different periodontal status: a systematic review. *Rev Cient Odontol (Lima).* 2024 Mar 30;12(1):e187. DOI: 10.21142/2523-2754-1201-2024-187.
7. Li Y, Yang Y, Niu Y, Li Y, Hu Z, Sun S, Chen Y, Hu B, Huang Y, Deng X. The role of WTAP in regulating

- macrophage-mediated osteoimmune responses and tissue regeneration in periodontitis. *Front Immunol.* 2024 Jul 16;15:1423378. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1423378.
8. Cebesoy EI, Altaca M, Kocak-Oztug NA, Bingül I, Cifcibasi E. Associations between interleukin-10, -12, and -18 and periodontal health and disease: a cross-sectional study. *Clin Oral Investig.* 2024 Jul 31;28(8):458. DOI: 10.1007/s00784-024-05843-8.
  9. Takahashi N. Oral microbiome metabolism: from “who are they?” to “what are they DOIng?”. *J Dent Res.* 2015;94(12):1628–1637.
  10. Dias IH, Marshall L, Lambert PA, Chapple IL, Matthews JB, Griffiths HR. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* increase the chemotactic and respiratory burst-priming properties of the 77-amino-acid interleukin-8 variant. *Infect Immun.* 2008 Jan;76(1):317-23. DOI: 10.1128/IAI.00618-07.
  11. Lee K, Roberts JS, Choi CH, Atanasova KR, Yilmaz Ö. *Porphyromonas gingivalis* traffics into endoplasmic reticulum-rich autophagosomes for successful survival in human gingival epithelial cells. *Virulence.* 2018 Dec 31;9(1):845-859. DOI: 10.1080/21505594.2018.1454171.
  12. Dahlen G, Basic A, Bylund J. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Clin Med.* 2019 Aug 29;8(9):1339. DOI: 10.3390/jcm8091339. – Free
  13. Tew JG, El Shikh ME, El Sayed RM, Schenkein HA. Dendritic cells, antibodies reactive with oxLDL, and inflammation. *J Dent Res.* 2012 Jan;91(1):8-16. DOI: 10.1177/0022034511407338.
  14. Irie K, Azuma T, Tomofuji T, Yamamoto T. Exploring the Role of IL-17A in Oral Dysbiosis-Associated Periodontitis and Its Correlation with Systemic Inflammatory Disease. *Dent J (Basel).* 2023 Aug 12;11(8):194. DOI: 10.3390/dj11080194.
  15. Герасименко СБ, Семенова АК, Єрошенко ГА, Гасюк НВ. Сучасні погляди на проблематику передчасної втрати зубів. *Вісник проблем біології і медицини.* 2016;2(1;128):174-178.
  16. Cavagni J., Muniz F.M.G., Rösing C.K. The effect of inflammatory response modulator agents on gingivitis and periodontitis. *RGO, Rev Gaúch Odontol.* 2016;64(3):312-319.
  17. Hirai K, Furusho H, Kawashima N, Xu S, de Beer MC, Battaglino R, Van Dyke T, Stashenko P, Sasaki H. Serum Amyloid A Contributes to Chronic Apical Periodontitis via TLR2 and TLR4. *J Dent Res.* 2019 Jan;98(1):117-125. DOI: 10.1177/0022034518796456.
  18. Ciaston I, Dobosz E, Potempa J, Koziel J. The subversion of toll-like receptor signaling by bacterial and viral proteases during the development of infectious diseases. *Mol Aspects Med.* 2022 Dec;88:101143. DOI: 10.1016/j.mam.2022.101143.
  19. Chen F, Zou L, Williams B, Chao W. Targeting Toll-Like Receptors in Sepsis: From Bench to Clinical Trials. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Nov 20;35(15):1324-1339. DOI: 10.1089/ars.2021.0005.
  20. Panzer B, Kopp CW, Neumayer C, Koppensteiner R, Jozkowicz A, Poledniczek M, Gremmel T, Jilma B, Wadowski PP. Toll-like Receptors as Pro-Thrombotic Drivers in Viral Infections: A Narrative Review. *Cells.* 2023 Jul 16;12(14):1865. DOI: 10.3390/cells12141865.
  21. Kim HJ, Kim H, Lee JH, Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun Ageing.* 2023 Nov 24;20(1):67. DOI: 10.1186/s12979-023-00383-3.
  23. Bilyayeva O, Kryzhevsky V, Karol I, Ziablitzev S. The association of TLR4 gene polymorphisms with the severity of peritonitis in acute inflammatory diseases of the abdominal cavity organs. *Wiad Lek.* 2024;77(1):35-41. DOI: 10.36740/WLek202401105.
  24. Farooq M, Batool M, Kim MS, Choi S. Toll-Like Receptors as a Therapeutic Target in the Era of Immunotherapies. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Oct 4;9:756315. DOI: 10.3389/fcell.2021.756315.
  25. Li Q, Zhao Y, Deng D, Yang J, Chen Y, Liu J, Zhang M. Aggravating Effects of Psychological Stress on Ligature-Induced Periodontitis via the Involvement of Local Oxidative Damage and NF-κB Activation. *Mediators Inflamm.* 2022 Feb 16;2022:6447056. DOI: 10.1155/2022/6447056.

26. Chrzęszczyk D, Konopka T, Ziętek M. Polymorphisms of Toll-Like Receptor 4 as a Risk Factor for Periodontitis: Meta-Analysis. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Nov-Dec;24(6):1059-70. DOI: 10.17219/acem/47394.
27. Kim SJ, Kim HM. Dynamic lipopolysaccharide transfer cascade to TLR4/MD2 complex via LBP and CD14. *BMB Rep*. 2017 Feb;50(2):55-57. DOI: 10.5483/bmbrep.2017.50.2.011.
28. Li M, Wen J, Huang X, Nie Q, Wu X, Ma W, Nie S, Xie M. Interaction between polysaccharides and toll-like receptor 4: Primary structural role, immune balance perspective, and 3D interaction model hypothesis. *Food Chem*. 2022 Apr 16;374:131586. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.131586.
29. Kim TS, Moutsopoulos NM. Neutrophils and neutrophil extracellular traps in oral health and disease. *Exp Mol Med*. 2024 May;56(5):1055-1065. DOI: 10.1038/s12276-024-01219-w.
30. Jha A, Nath N, Kumari A, Kumari N, Panda AK, Mishra R. Polymorphisms and haplotypes of TLR-4/9 associated with bacterial infection, gingival inflammation/recession and oral cancer. *Pathol Res Pract*. 2023 Jan;241:154284. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154284.
31. Li W, Cao X, He L, Meng H, Yang B, Liao Y. TLR4 polymorphisms may increase susceptibility to periodontitis in Pg-positive individuals. *PeerJ*. 2019 Nov 21;7:e7828. DOI: 10.7717/peerj.7828.
32. Ozturk A, Vieira AR. TLR4 as a risk factor for periodontal disease: a reappraisal. *J Clin Periodontol*. 2009 Apr;36(4):279-86. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2009.01370.x.
33. Ding YS, Zhao Y, Xiao YY, Zhao G. Toll-like receptor 4 gene polymorphism is associated with chronic periodontitis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Apr 15;8(4):6186-92.

**GENERALIZED PERIODONTITIS: MOLECULAR MECHANISMS  
OF TOLL-LIKE RECEPTOR ENGAGEMENT  
(literature review)**

*Kopchak O. V., Petrushanko P. A.*

*Private higher educational institution "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine*

*hulay18@ukr.net*

**Background.** Generalized periodontitis is a disease, the key link in the pathogenesis of which is inflammation. Inflammation is induced by bacterial pathogens through Toll-like receptors (TLR) of resident cells with the involvement of neutrophils, which migrate from the microcirculatory bed and produce pro-inflammatory cytokines. Under the influence of the latter, osteoclasts are activated and cause alveolar bone resorption. It is important to clarify the polymorphic state of Toll-like receptor genes, which significantly affects the effectiveness of the immune response.

**Aim:** based on the analysis of literature data, to establish the importance of cell signaling pathways, in particular, Toll-like receptors and the polymorphic state of their genes, in the mechanisms of the occurrence of generalized periodontitis.

**Materials and methods.** The subject of the search was scientific publications of Ukrainian and foreign literature over the past 10 years, containing the keywords: periodontal disease, generalized periodontitis, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, Toll-like receptors, TLR4, risk factors, genetic polymorphisms using the open medical scientific database PubMed of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) at the US National Library of Medicine (NLM). At the first stage, 222 sources were selected, of which 33 were selected for this article.

**Results.** Generalized periodontitis is one of the most common dental diseases, the difficulties of its timely diagnosis and effective treatment necessitate the search for new pathogenetic links that will become the basis for a more in-depth understanding of its pathogenesis and the development of new methods of diagnosis and treatment. TLRs are among the first to interact with pathogenic bacteria and trigger reactions of innate and adaptive immunity. Under the influence of TLRs, the level of cytokines, chemokines and other inflammatory mediators increases. TLR gene polymorphism determines the characteristics of individual reactivity, impaired TLR expression can lead to mucosal damage and generalization of the process. The distribution of polymorphisms differs in different populations, which necessitates a separate study in the Ukrainian population.

**Key words:** periodontal disease, generalized periodontitis, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, Toll-like receptors, TLR4, risk factors, genetic polymorphisms.