

26. Kolb H., Kempf K., Röhling M., Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Med.* 2020;18(1):224. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01688-6>
27. Yang F. T., Stanford K. I. Batokines: Mediators of Inter-Tissue Communication (a Mini-Review). *Curr. Obes. Rep.* 2022;11(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00465-7>
28. Lee M. W., Lee M., Oh K. J. Adipose Tissue-Derived Signatures for Obesity and Type 2 Diabetes: Adipokines, Batokines and MicroRNAs. *J. Clin. Med.* 2019;8(6):854. <https://doi.org/10.3390/jcm8060854>
29. Dutia R., Meece K., Dighe S., Kim A. J., Wardlaw S. L.  $\beta$ -Endorphin antagonizes the effects of  $\alpha$ -MSH on food intake and body weight. *Endocrinology.* 2012;153(9):4246-4255. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1166>
30. Dragano N. R. V., Fernø J., Diéguez C., López M., Milbank E. Recent Updates on Obesity Treatments: Available Drugs and Future Directions. *Neuroscience.* 2020;437:215-239. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience>
31. Levitt E. S., Williams J. T. Desensitization and Tolerance of Mu Opioid Receptors on Pontine Kölliker-Fuse Neurons. *Mol. Pharmacol.* 2018;93(1):8-13. <https://doi.org/10.1124/mol.117.109603>
32. Гейн С. В., Баева Т. А. Эндоморфины: структура, локализация, иммунорегуляторная активность. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(1):78-86. [Gein S. V., Baeva T. A. Endomorphins: structure, localization, immunoregulatory activity. *Problemy endokrinologii.* – *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):78-86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl10364>
33. Patil S. P., Goswami A., Kalia K., Kate A. S. Plant-Derived Bioactive Peptides: A Treatment to Cure Diabetes. *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2020;26(2):955-968. <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09899-z>
34. Токарева С. В., Токарев А. Р., Паньшина М. В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2019;(4). Публикация 3–5. URL: <https://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf>. [Tokareva S. V., Tokarev A. R., Panshina M. V. Methods to identify cardiometabolic risk in people with visceral obesity and the possibilities of its complex correction by methods of laser radiation and transcranial electrostimulation (literature review). *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie.* – *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2019;(4). Available from: <https://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf> (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16496>
35. Поляков П. П., Агумава А. А., Гусарук Л. Р., Липатова А. С., Цымбалов О. В. [и др.]. Коррекция ТЭС-терапией стресс-индуцированных нарушений экспрессии c-fos мононуклеарными лейкоцитами крыс. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(6):106-109. [Polyakov P. P., Agumava A. A., Gusaruk L. R., Lipatova A. S., Tsymbalov O. V. [et al.]. Correction of stress-induced disorders of c-fos expression by rat mononuclear leukocytes by CES-therapy. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* – *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;24(6):106-109. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-106-109>

Поступила 19.09.2022

#### Сведения об авторах:

Занин Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии; тел.: 89180389870; e-mail: zanin77@mail.ru

Чабанец Елена Алексеевна, заведующая мультипрофильным аккредитационно-симуляционным центром; тел.: 89184378313; e-mail: chabanets@mail.ru

Каде Азамат Халидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии; тел.: 89882420477; e-mail: akh\_kade@mail.ru

Поляков Павел Павлович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры; тел.: 88612624031; e-mail: palpal.p@yandex.ru

Трофименко Артем Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры; тел.: 89182531100; e-mail: artemtrofimenko@mail.ru

Занина Екатерина Сергеевна, студентка; тел.: 89094458043; e-mail: zanina\_13@mail.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 611.311:616-018:616.311.2-002

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17111>

ISSN – 2073-8137

## E-КАДГЕРИН И ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ БАРЬЕР ДЕСНЫ

Е. М. Сперанская, Н. Н. Голубцова, Л. Р. Мухамеджанова, Е. В. Москвичев

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Чебоксары, Российская Федерация

## E-CADHERIN AND THE GINGIVAL EPITHELIAL BARRIER

Speranskaya E. M., Golubtsova N. N., Mukhamedzhanova L. R., Moskvichev E. V.

I. N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

В аналитическом обзоре освещаются вопросы строения эпителия десны, межклеточных контактов эпителиальных клеток, а также влияние на экспрессию маркера межклеточной адгезии (Е-кадгерин) комплекса экзогенных и эндогенных факторов. Снижение экспрессии молекулы Е-кадгерина приводит к угнетению эпите-

лиального барьера десны и к развитию воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, что определяет важность изучения воздействия экзогенных и эндогенных факторов на изменения в межклеточных контактах эпителиоцитов.

**Ключевые слова:** E-кадгерин, эпителиоциты десны, межклеточные контакты, TNF- $\alpha$ , *Porphyromonas gingivalis*, витамин D, антиоксиданты

The analytical review highlights the issues of the structure of the gingival epithelium, intercellular contacts of epithelial cells, as well as the effect of a complex of exogenous and endogenous factors on the expression of the marker of intercellular adhesion (E-cadherin). A decrease in the expression of the E-cadherin molecule leads to inhibition of the gingival epithelial barrier and to the development of inflammatory and destructive periodontal diseases, which determines the importance of studying the effect of exogenous and endogenous factors on changes in the intercellular contacts of epithelial cells.

**Keywords:** E-cadherin, gum epithelial cells, intercellular contacts, TNF- $\alpha$ , *Porphyromonas gingivalis*, vitamin D, antioxidants

**Для цитирования:** Сперанская Е. М., Голубцова Н. Н., Мухамеджанова Л. Р., Москвичев Е. В. Е-КАДГЕРИН И ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ БАРЬЕР ДЕСНЫ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(4):461-466.  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17111>

**For citation:** Speranskaya E. M., Golubtsova N. N., Mukhamedzhanova L. R., Moskvichev E. V. E-CADHERIN AND THE GINGIVAL EPITHELIAL BARRIER. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(4):461-466.  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17111> (In Russ.)

Cdc42 – генцикл клеточного деления 42  
EGF – эпидермальный фактор роста  
IL – интерлейкин  
MMP – матриксные металлопротеиназы  
P. gingivalis-LPS – *Porphyromonas gingivalis* – липополисахарид  
R<sub>a</sub> – средняя шероховатость поверхности

RANKL – активатор рецепторов ядерного фактора каппа-В лиганд  
RhoGTPases – семейство клеточных сигнальных белков, «малых» G-белков  
TGF- $\beta$ 1 – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
VDR – рецептор витамина D

**Э**пителий десны обладает полифункциональностью, осуществляет протекцию подлежащих слоев собственной пластинки от воздействия микроорганизмов [1–3], создавая физический барьер [4], секретируя химико-аттрактанты для нейтрофилов [5]. В ороговевающем эпителии десны содержатся хемосенсорные клетки, содержащие горькие рецепторы Tas2r и связанные элементы трансдукции вкуса, необходимые для обнаружения патогенных бактериальных метаболитов, запускающих защитные механизмы иммунной системы организма [6].

Десна человека состоит из многослойного плоского эпителия и собственной пластинки, которая включает в себя сосочковый и сетчатый слой. Многослойный плоский эпителий, в зависимости от топографии, ороговекает (многослойный плоский ороговевающий эпителий, *epithelium stratificatum squamosum cornificatum*) – эпителий десны, обращенный в полость рта, и не ороговекает (многослойный плоский неороговевающий эпителий, *epithelium stratificatum squamosum noncornificatum*) – эпителий борозды, эпителий прикрепления [7].

Целостность всех эпителиальных тканей десны обеспечивается несколькими межклеточными молекулярными адгезионными и герметизирующими комплексами, включая плотные соединения, щелевые соединения, адгезивные соединения и десмосомы [5, 8].

Эпителий борозды (сулькулярный эпителий, *epithelium sulci*) выстилает латеральную стенку десневой борозды. В области верхушки десневого сосочка он переходит в эпителий десны, а в апикальном направлении граничит с эпителием прикрепления [7].

Эпителий прикрепления (*epithelium juncturarum*) является единственным эпителием, в котором эпителиоциты покрывают твердую поверхность: эмаль и цемент. Эпителиоциты герметизируют щель, кото-

рая образуется между поверхностью зуба и соединительной тканью десны, защищая от проникновения бактерий и токсинов. Базальная мембрана *epithelium juncturarum* обеспечивает прикрепление клеток к эмали, которая имеет относительно гладкую поверхность [7], а также к соединительной ткани собственной пластинки десны через полудесмосомы [8]. Клетки эпителия прикрепления при интактном пародонте имеют широкие межклеточные пространства и связаны между собой десмосомами и щелевыми соединениями [3, 9].

Эпителий прикрепления имеет длину около 1 мм, ширину 60 мкм и глубину от 15 до 20 слоёв клеток, которые однородные по форме, не ороговевают, не содержат эпителиальных выступов. Объём ткани эпителия прикрепления чрезвычайно мал, что затрудняет его изучение *in vivo*. Клетки эпителия прикрепления и ротового эпителия десны выделяют и культивируют *in vitro*.

В результате исследований Q. Jiang с соавт. [10] были отмечены отличия в морфологии клеток эпителия прикрепления от типичных кератиноцитов ротового эпителия десны. Данные клетки были сходны с фибробластами соединительной ткани по морфологическим особенностям, что указывает на то, что эпителий прикрепления является уникальным слабо-дифференцированным эпителием десны.

В модели совместного культивирования клетки эпителия прикрепления человека могут образовывать базальные мембраноподобные и полудесмосомоподобные структуры за 2 недели [10]. Структурная целостность эпителия полости рта, в том числе эпителия прикрепления, обеспечивается молекулами E-кадгерина [7, 11].

Разрушение межклеточных соединений в эпителии прикрепления может способствовать патологической десквамации эпителиоцитов, обращённых к десневой борозде в верхней части эпителия прикре-

пления, и углублять десневую борозду на начальных стадиях воспаления [12], при этом зубодесневое прикрепление имеет тенденцию к апикальному сдвигу. Исследование межклеточных взаимодействий эпителиальных клеток десны и их влияние на развитие воспалительных заболеваний пародонта представляют собой актуальную задачу, которая недостаточно изучена в отечественной литературе. Данный обзор посвящен эндогенным и экзогенным факторам, влияющим на межклеточные соединения кератиноцитов десны.

#### Е-кадгерин

В эпителиальных тканях одной из наиболее значимых гомофильных молекул клеточной адгезии, зависимой от кальция, которая помогает в межклеточном взаимодействии, является Е-кадгерин [13–17].

Е-кадгерин – кадгерин I типа, кодируемый геном *CDH1*, который расположен на хромосоме человека 16q22.1 [13].

Молекула Е-кадгерина принимает участие в формировании эпителиальной ткани. Между эпителиальными клетками две молекулы Е-кадгерина соединяются друг с другом в присутствии ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и участвуют в образовании межклеточных контактов сцепляющего типа. Целостность эпителиального пласта обеспечивается данными молекулами и защищает его клетки от апоптоза [14], регулируя процессы пролиферации, дифференцировки и поляризации эпителиальных клеток.

Е-кадгерин рассматривается как ключевая молекула в развитии десмосом, а также адгезивных соединений и является главным компонентом сборки адгезивных соединений в эпителии десны [2, 18].

Основными белками кадгериновых рецепторов в десмосоме являются десмоглеин и десмоколлин. Взаимодействие между белками соседних клеток приводит к образованию плотной линии в середине межклеточного пространства на десмосоме [19].

Экспрессия Е-кадгерина в основном снижается при воспалении эпителия прикрепления [11] и приёме циклоспорина, что приводит к потере межклеточных соединений [20]. Имеются предположения, что высокая экспрессия Е-кадгерина в здоровых деснах напрямую коррелирует с барьерными свойствами эпителия десны [2, 18].

#### Роль Е-кадгерина в процессе эпителиально-мезенхимального перехода

Е-кадгерин играет ключевую роль в комплексах «кадгерин-катенин-цитоскелет» и предотвращает инвазию и миграцию эпителиальных клеток [13, 21].

Молекула Е-кадгерина фиксируется в мембране клетки с помощью мультифункционального белка  $\beta$ -катенина, который выполняет функцию стабилизатора клеточных контактов. Связываясь с цитоплазматическим доменом Е-кадгерина,  $\beta$ -катенин соединяет его с белками цитоскелета и фиксирует в плазмолемме [22, 23].

При снижении экспрессии молекулы Е-кадгерина запускается так называемый процесс «переключение кадгерин» [20], в основе которого лежит механизм эпителиально-мезенхимального перехода [22], который характеризуется ослаблением межклеточных соединений [24] и увеличением  $\beta$ -катенина в ядре. При отсутствии экспрессии Е-кадгерина,  $\beta$ -катенин высвобождается из комплекса с Е-кадгерином и переходит в цитоплазму, где стабилизируется посредством Wnt-сигнала и транспортируется в ядро, выступая в роли кофактора транскрипционных факторов, таких как белок Snail1 [13, 22], напрямую подавляющего транскрип-

цию Е-кадгерина, увеличивающего экспрессию генов, ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов (виментин, гладко-мышечный актин, фибронектин) [22, 25]. В результате происходит реорганизация цитоскелета эпителиальных клеток и повышение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы, которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны [22], способствуя движению эпителиальных клеток в направлении соединительной ткани [20]. Е-кадгерин рассматривается как прототип эпителиального маркера эпителиально-мезенхимального перехода.

Эпителиально-мезенхимальный переход это процесс, при котором эпителиальные клетки мигрируют в соединительную ткань и трансдифференцируются в фибробластоподобные клетки; это происходит в результате дестабилизации взаимодействия эпителиальных клеток с клетками межклеточного матрикса. При этом эпителиальная клетка приобретает форму веретена [20, 26]. Изменение фенотипа эпителиальных клеток на мезенхимальный характерно для эмбрионального развития, репаративных процессов, опухолевой прогрессии [13, 15, 22, 23, 25] и фиброза [22].

В период развития корня зуба клетки гертвиговского эпителиального корневого влагища дифференцируются в цементаобразующие клетки [27], часть клеток трансдифференцируются в фибробластоподобные клетки периодонтальной связки зуба под влиянием TGF- $\beta$ 1 через эпителиально-мезенхимальный переход [28, 29].

В матрице периодонтальной связки сформированных корней зубов присутствуют остатки клеток гертвиговского эпителиального корневого влагища – эпителиальные островки Малассе. Данные клетки являются источником мультипотентных стволовых клеток, способных к эпителиально-мезенхимальному переходу и дифференцировке в мезенхимальные стволовые клетки, что предполагает их ключевую роль в регенерации пародонта [29].

#### Влияние *Porphyromonas gingivalis*, фактора некроза опухоли $\alpha$ и витаминов на экспрессию Е-кадгерина

Наиболее важным этиологическим фактором заболеваний пародонта являются анаэробные бактерии, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Tannerella forsythia* [30, 31].

Постоянное присутствие *Porphyromonas gingivalis* может способствовать хроническому воспалительному ответу путем секреции хемокинов и цитокинов: TGF- $\beta$ 1, EGF и TNF- $\alpha$  [32]. Длительное воздействие *Porphyromonas gingivalis* на эпителиальные клетки тесно связано с индукцией раннего процесса эпителиально-мезенхимального перехода [26].

Проникновение *Porphyromonas gingivalis* происходит через прикрепление фимбрии [26] к рецепторам интегрина кератиноцитов десны, что приводит к цитоскелетным перестройкам, которые позволяют бактериям проникать в клетку через актинопосредованный путь, нарушая клеточную барьерную функцию [4, 33]. *Porphyromonas gingivalis* продуцирует P. gingivalis-LPS, который вызывает в эпителиальных клетках продуцирование провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18 [24, 30, 34–36]. Эпителиальные клетки на поздних стадиях воспаления продуцируют TNF- $\alpha$  и могут влиять на себя аутокринно, угнетая эпителиальный барьер [11, 37].

TNF- $\alpha$  играет центральную роль в воспалительных реакциях и потере прикрепления соединительной

ткани связочного аппарата зуба, также участвует в резорбции костной ткани, способствуя остеокластогенезу путем стимуляции экспрессии RANKL.

При воздействии *P. gingivalis*-LPS экспрессия Е-кадгерина в эпителиальных клетках десны человека снижается, что усиливает дальнейшую проницаемость эпителиального слоя для проникновения патогенных липополисахаридов. Следовательно, происходит разрушение эпителиального барьера десны и ускорение воспалительной реакции [30].

*Porphyromonas gingivalis* может активно нарушать процессы межклеточной адгезии эпителиоцитов десны [8, 38].

Антиоксиданты, в частности соль магния с витамином Е и 2-фосфатом-Л-аскорбиновой кислоты, ингибируют подавление экспрессии Е-кадгерина, что приводит к снижению проникновения в собственную пластинку десны *P. gingivalis*-LPS и уменьшению TNF- $\alpha$  [2].

Витамин D снижает воздействие провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  на молекулы Е-кадгерина в эпителиоцитах десны через подавление продукции MMP-9, которая является разрушительной для Е-кадгерин-соединения [39].

В кератиноцитах базального и шиповатого слоев эпителия полости рта экспрессируется VDR, а передача сигналов кальцитриол (1,25 (OH) $_2$ D $_3$ )/VDR влияет на местный иммунный ответ, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз кератиноцитов [39]. Биологически активная форма витамина D (1,25(OH) $_2$ D $_3$ ) является мощным иммуномодулятором. Противовоспалительный эффект кальцитриола осуществляется за счет ингибирования выработки цитокинов иммунными клетками [12].

Неактивная форма витамина D может активироваться в эпителиальных клетках десны и увеличивать экспрессию антимикробного пептидного гена LL37 [40]. Косвенно предполагается, что витамин D связан с развитием Е-кадгерина в кератиноцитах десны [11].

#### **Развитие межклеточных соединений в зависимости от среднего значения шероховатости субстрата**

Лечение заболеваний пародонта, в частности удаление над- и поддесневых зубных отложений, грануляционной ткани из пародонтальных карманов с последующей обработкой поверхностей корня ультразвуковыми скейлерами, кюретами и борами, сопровождается появлением шероховатостей и царапин на поверхности цемента зуба. В таком случае эпителий прикрепления мигрирует нисходяще с поверхности эмали на поверхность цемента, что приводит к апикальной миграции эпителия [7]. Данный процесс может происходить и при прогрессировании периимплантита или краевой потере костной ткани после дентальной имплантации. Эпителий прикрепления мигрирует с относительно гладкой поверхности абатмента на фиксатор, который приобретает шероховатую поверхность из-за кислотного травления [41].

Шероховатая текстура поверхности зуба приводит к накоплению зубного налета, что способствует развитию воспаления десен и заболеваний пародонта [42].

Шероховатость поверхности применяется в стоматологических исследованиях в качестве сравнительного признака, позволяющего количественно определять текстуру поверхности с помощью рандомизированных значений амплитуд. Шероховатость, как и твердость, является важным свойством зубов, поскольку может влиять на механическое прикреплени-

е пломбировочных материалов и эпителия прикрепления к поверхностям тканей зубов.

Среди нескольких параметров, используемых для измерения шероховатости, средняя шероховатость поверхности ( $R_a$ ) чаще указывается в стоматологических исследованиях [43].  $R_a$  – среднее арифметическое абсолютных отклонений неровностей поверхности с относительно малыми горизонтальными шагами на определенной длине [42]. Средняя шероховатость ( $R_a$ ) поверхности эмали [43] составляет 37,0–127,9 нм [7], цемента – в диапазоне 0,41–1,12 мкм [44, 45].

Для активизации межклеточной адгезии требуется значительная реорганизация актинового цитоскелета. Данный процесс контролируется активностью нуклеиновых белков актина и сигнальных белков RhoGTPases. Адгезия начинается, когда филоподии из противоположных клеток вступают в контакт друг с другом. Этот процесс регулируется активностью гена Cdc42 и формин-зависимой полимеризацией актина. Промежуточные стадии формирования межклеточного контакта включают латеральное расширение контакта за счет Rac1-индуцированной и Arp2/3-зависимой ламеллоподиальной активности. Ламеллоподии образуют выступы на периферии клетки, в которых актиновые филаменты располагаются полярно и образуют сеть.

Завершение процесса сопровождается уплотнением межклеточной адгезии, которое обусловлено RhoA-индуцированным сокращением актомиозина на дистальных краях межклеточного контакта [46].

Развитие межклеточных соединений в кератиноцитах десны человека на шероховатых субстратах имеет решающее значение для понимания физиологических и патологических процессов эпителиального соединения, которое образуется между зубом и десной.

При культивировании на поверхности с малым значением средней шероховатости ( $R_a=121,3\pm13,4$  нм) кератиноциты десны быстро агрегируют, образуя компактные островки. В клетках развиваются кольцевые ламеллоподии и образуются длинные межклеточные соединения. Однако данным кератиноцитам требуется больше времени, чем клеткам с гладким субстратом, на формирование компактных островков, так как имеется стадия, на которой клеточные отростки расширяются до развития периферических ламеллоподий. Клетки, образующие узкие ламеллоподии на шероховатых поверхностях со средним ( $R_a=505,3\pm115,3$  нм) или высоким значением ( $R_a=867,0\pm168,6$  нм), развивают дефектные межклеточные соединения.

На субстрате с высокой шероховатостью развиваются дефектные Е-кадгерин-соединения между кератиноцитами десны, несмотря на то, что клетки культивируются с высокой плотностью. На шероховатой поверхности клеточные мембраны кератиноцитов десны обладают меньшей адгезивной способностью, чем на гладкой поверхности.

Имеются предположения, что дефектные Е-кадгерин-соединения могут развиваться в эпителии прикрепления, который физиологически перемещается на более грубую поверхность корня с гладкой поверхности эмали в результате апикальной миграции. Нарушается адекватный эпителиальный барьер против микроорганизмов и их токсинов по сравнению с Е-кадгерин-соединениями, которые прилегают к поверхности гладкой эмали или абатмента [7].

#### **Заключение**

Молекула Е-кадгерина участвует в создании межклеточных контактов и сохранении барьерной

функции эпителия десны человека. Снижение экспрессии E-кадгерина приводит к проникновению микроорганизмов и их токсинов в соединительную ткань собственной пластинки и развитию заболеваний пародонта. Полученные сведения могут быть

использованы для дальнейшего построения алгоритмов исследований межклеточных взаимодействий в эпителии десны человека.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. Buskermolen J. K., Reijnders C. M., Spiekstra S. W., Steinberg T., Kleverlaan C. J. [et al.]. Development of a Full-Thickness Human Gingiva Equivalent Constructed from Immortalized Keratinocytes and Fibroblasts. *Tissue Eng. Part. C: Methods*. 2016;22(8):781-791. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2016.0066>
2. Abe-Yutori M., Chikazawa T., Shibasaki K., Murakami S. Decreased expression of E-cadherin by Porphyromonas gingivalis-lipopolysaccharide attenuates epithelial barrier function. *J. Periodontal Res.* 2017;52(1):42-50. <https://doi.org/10.1111/jre.12367>
3. Fujita T., Yoshimoto T., Kajiya M., Ouhara K., Matsuda S. [et al.]. Regulation of defensive function on gingival epithelial cells can prevent periodontal disease. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2018;54(2):66-75. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2017.11.003>
4. Yamada M., Takahashi N., Matsuda Y., Sato K., Yokoji M. [et al.]. A bacterial metabolite ameliorates periodontal pathogen-induced gingival epithelial barrier disruption via GPR40 signaling. *Sci. Rep.* 2018;8(1):9008. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27408-y>
5. Belibasakis G. N., Kast J. I., Thurnheer T., Akdis C. A., Bostanci N. The expression of gingival epithelial junctions in response to subgingival biofilms. *Virulence*. 2015;6(7):704-709. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1081731>
6. Zheng X., Tizzano M., Redding K., He J., Peng X. [et al.]. Gingival solitary chemosensory cells are immune sentinels for periodontitis. *Nat. Commun.* 2019;10(1):4496. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12505-x>
7. Jin C., Lee G., Oh C., Kim H. J., Kim H. M. Substrate roughness induces the development of defective E-cadherin junctions in human gingival keratinocytes. *J. Periodontal Implant Sci.* 2017;47(2):116-131. <https://doi.org/10.5051/jpis.2017.47.2.116>
8. Groeger S., Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. *Front. Immunol.* 2019;10:208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00208>
9. Lee G., Kim H. J., Kim H. M. RhoA-JNK Regulates the E-Cadherin Junctions of Human Gingival Epithelial Cells. *J. Dent. Res.* 2016;95(3):284-291. <https://doi.org/10.1177/0022034515619375>
10. Jiang Q., Yu Y., Ruan H., Luo Y., Guo X. Morphological and functional characteristics of human gingival junctional epithelium. *BMC. Oral. Health*. 2014;14(30). <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-30>
11. Oh C., Kim H. J., Kim H. M. Vitamin D maintains E-cadherin intercellular junctions by downregulating MMP-9 production in human gingival keratinocytes treated by TNF- $\alpha$ . *J. Periodontal. Implant. Sci.* 2019;49(5):270-286. <https://doi.org/10.5051/jpis.2019.49.5.270>
12. Bhargava A., Rastogi P., Lal N., Singhal R., Khatoon S., Ali Mahdi A. Relationship between VITAMIN D and chronic periodontitis. *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* 2019;9(2):177-179. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.07.001>
13. Kaufhold S., Bonavida B. Central role of Snail1 in the regulation of EMT and resistance in cancer: a target for therapeutic intervention. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2014;33(1):62. <https://doi.org/10.1186/s13046-014-0062-0>
14. Zasadevich Y. M., Brilliant A. A., Sazonov S. V. Role of cadherins in health and in developing breast cancer. *Arkh. Patol.* 2015;77(3):57-64. <https://doi.org/10.17116/patol201577357-64>
15. Wong S. H. M., Fang C. M., Chuah L. H., Leong C. O., Ngai S. C. E-cadherin: its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018;121:11-22. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.010>
16. Bai Y., Sha J., Kanno T. The Role of Carcinogenesis-Related Biomarkers in the Wnt Pathway and Their Effects on Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):555. <https://doi.org/10.3390/cancers12030555>
17. de Agustín-Durán D., Mateos-White I., Fabra-Beser J., Gil-Sanz C. Stick around: Cell-Cell Adhesion Molecules during Neocortical Development. *Cells*. 2021;10(1):118. <https://doi.org/10.3390/cells10010118>
18. Ho J., Camilli G., Griffiths J. S., Richardson J. P., Kichik N., Naglik J. R. Candida albicans and candidalysin in inflammatory disorders and cancer. *Immunology*. 2021;162(1):11-16. <https://doi.org/10.1111/imm.13255>
19. Rajwar Y. C., Jain N., Bhatia G., Sikka N., Garg B., Wallia E. Expression and Significance of Cadherins and Its Subtypes in Development and Progression of Oral Cancers: A Review. *Clin. Diagn. Res.* 2015;9(5):ZE05-ZE7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11964.5907>
20. Arora H., Madapusi B. T., Ramamurti A., Narasimhan M., Periasamy S., Rao S. R. Immunohistochemical Localization of Epithelial Mesenchymal Transition Markers in Cyclosporine A Induced Gingival Overgrowth. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016;10(8):48-52. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20808.8271>
21. Mège R. M., Ishiyama N. Integration of Cadherin Adhesion and Cytoskeleton at Adherens Junctions. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2017;9(5):a028738. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028738>
22. Мнихович М. В., Вернигородский С. В., Буньков К. В. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метоплазия: современный взгляд на проблему. *Морфологические ведомости*. 2017;25(3):14-21. [Mnikhovich M. V., Vernigorodsky S. V., Bun'kov K. V. Epithelial-mesenchymal transition, transdifferentiation, reprogramming and metaplasia: modern view on the problem. *Morfologicheskiye vedomosti*. – *Morphological newsletter*. 2017;25(3):14-21. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.17\(25\).03.14-21](https://doi.org/10.20340/mv-mn.17(25).03.14-21)
23. Scanlon C. S., Van Tubergen E. A., Inglehart R. C., D'Silva N. J. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transition in squamous cell carcinoma. *J. Dent. Res.* 2013;92(2):114-121. <https://doi.org/10.1177/0022034512467352>
24. Matsui S., Zhou L., Nakayama Y., Mezawa M., Kato A. [et al.]. MiR-200b attenuates IL-6 production through IKK $\beta$  and ZEB1 in human gingival fibroblasts. *Inflamm. Res.* 2018;67(11-12):965-973. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1192-1>
25. Liu P. F., Kang B. H., Wu Y. M., Sun J. H., Yen L. M. [et al.]. Vimentin is a potential prognostic factor for tongue squamous cell carcinoma among five epithelial-mesenchymal transition-related proteins. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178581>
26. Lee J., Roberts J. S., Atanasova K. R., Chowdhury N., Han K., Yilmaz Ö. Human Primary Epithelial Cells Acquire an Epithelial-Mesenchymal-Transition Phenotype during Long-Term Infection by the Oral Opportunistic Pathogen, Porphyromonas gingivalis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:493. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00493>
27. Li X., Zhang S., Zhang Z., Guo W., Chen G., Tian W. Development of immortalized Hertwig's epithelial root sheath cell lines for cementum and dentin regeneration. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2019;10(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1106-8>
28. Itaya S., Oka K., Ogata K., Tamura S., Kira-Tatsuoka M. [et al.]. Hertwig's epithelial root sheath cells contribute to formation of periodontal ligament through epithelial-mesenchymal transition by TGF- $\beta$ . *Biomed. Res.* 2017;38(1):61-69. <https://doi.org/10.2220/biomedres.38.61>
29. Xiong J., Mroziak K., Gronthos S., Bartold P. M. Epithelial cell rests of Malassez contain unique stem cell populations

- capable of undergoing epithelial-mesenchymal transition. *Stem. Cells. Dev.* 2012;21(11):2012-2025. <https://doi.org/10.1089/scd.2011.0471>
30. Yost S., Duran-Pinedo A. E., Krishnan K., Frias-Lopez J. Potassium is a key signal in host-microbiomedysbiosis in periodontitis. *PLoS Pathog.* 2017;13(6):e1006457. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006457>
  31. Walkenhorst M. S., Reyes L., Perez G., Progulsk-Fox A., Brown M. B., Phillips P. L. A Uniquely Altered Oral Microbiome Composition Was Observed in Pregnant Rats With Porphyromonas gingivalis Induced Periodontal Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:92. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00092>
  32. Abdulkareem A. A., Shelton R. M., Landini G., Cooper P. R., Milward M. R. Periodontal pathogens promote epithelial-mesenchymal transition in oral squamous carcinoma cells in vitro. *Cell. Adh. Migr.* 2018;12(2):127-137. <https://doi.org/10.1080/19336918.2017.1322253>
  33. Chopra A., Bhat S. G., Sivaraman K. Porphyromonas gingivalis adopts intricate and unique molecular mechanisms to survive and persist within the host: a critical update. *J. Oral Microbiol.* 12(1):1801090. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1801090>
  34. Kosten I. J., Buskermolen J. K., Spiekstra S. W., de Grujil T. D., Gibbs S. Gingiva Equivalents Secrete Negligible Amounts of Key Chemokines Involved in Langerhans Cell Migration Compared to Skin Equivalents. *J. Immunol. Res.* 2015;627125. <https://doi.org/10.1155/2015/627125>
  35. Taguchi H., Aono Y., Kawato T., Asano M., Shimizu N., Saigusa T. Intragingival injection of Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide induces a transient increase in gingival tumour necrosis factor- $\alpha$ , but not interleukin-6, in anaesthetised rats. *Int. J. Oral. Sci.* 2015;7(3):155-160. <https://doi.org/10.1038/ijos.2015.9>
  36. Kim W. H., An H. J., Kim J. Y., Gwon M. G., Gu H. [et al.]. Anti-Inflammatory Effect of Melittin on Porphyromonas Gingivalis LPS-Stimulated Human Keratinocytes. *Molecules.* 2018;23(2):332. <https://doi.org/10.3390/molecules23020332>
  37. Ouhara K., Munenaga S., Kajiya M., Takeda K., Matsuda S. [et al.]. The induced RNA-binding protein, HuR, targets 3'-UTR region of IL-6 mRNA and enhances its stabilization in periodontitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2018;192(3):325-336. <https://doi.org/10.1111/cei.13110>
  38. Bugueno I. M., Batool F., Keller L., Kuchler-Bopp S., Benkirane-Jessel N., Huck O. Porphyromonas gingivalis bypasses epithelial barrier and modulates fibroblastic inflammatory response in an in vitro 3D spheroid model. *Sci. Rep.* 2018;8(1):14914. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33267-4>
  39. Khammissa R. A. G., Ballyram R., Jadwat Y., Fourie J., Lemmer J., Feller L. Vitamin D Deficiency as It Relates to Oral Immunity and Chronic Periodontitis. *Int. J. Dent.* 2018;2018:7315797. <https://doi.org/10.1155/2018/7315797>
  40. Liu K., Han B., Hou J., Zhang J., Su J., Meng H. Expression of vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase in human gingival fibroblasts in vivo. *PeerJ.* 2021;9:e10279. <https://doi.org/10.7717/peerj.10279>
  41. Ghinassi B., D'Addazio G., Di Baldassarre A., Femminella B., Di Vincenzo G. [et al.]. Immunohistochemical Results of Soft tissues Around a New Implant Healing-Abutment Surface: A Human Study. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):E1009. <https://doi.org/10.3390/jcm9041009>
  42. Ehrmann E., Medioni E., Brulat-Bouchard N. Finishing and polishing effects of multiblade burs on the surface texture of 5 resin composites: microhardness and roughness testing. *Restor. Dent. Endod.* 2018;44(1):e1. <https://doi.org/10.5395/rde.2019.44.e1>
  43. Abreu L. G., Paiva S. M., Pretti H., Lages E. M., Júnior J. B., Ferreira R. A. Comparative Study of the Effect of Acid Etching on Enamel Surface Roughness between Pumiced and Non-pumiced Teeth. *J. Int. Oral Health.* 2015;7(9):1-6.
  44. Yaghini J., Naghsh N., Attaei E., Birang R., Birang E. Root Surface Roughness After Scaling and Root Planing with Er:YAG Laser Compared to Hand and Ultrasonic Instruments by Profilometry. *J. Dent. (Tehran).* 2015;12(12):899-905.
  45. Solís Moreno C., Santos A., Nart J., Levi P., Velásquez A., Sanz Moliner J. Evaluation of root surface microtopography following the use of four instrumentation systems by confocal microscopy and scanning electron microscopy: an in vitro study. *J. Periodontal Res.* 2012;47:608-615. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01473.x>
  46. Collins C., Denisin A. K., Pruitt B. L., Nelson W. J. Changes in E-cadherin rigidity sensing regulate cell adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017;114(29):E5835-E5844. <https://doi.org/10.1073/pnas.1618676114>

Поступила 20.05.2021

**Сведения об авторах:**

Сперанская Екатерина Михайловна, ассистент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины; тел.: 89176629353; e-mail: katerina\_dumspirosperso@mail.ru

Голубцова Наталья Николаевна, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой; тел.: 89053407799; e-mail: golubnata@list.ru

Мухамеджанова Любовь Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий; тел.: 89274368121; e-mail: lr71@bk.ru

Москвичев Евгений Васильевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией; тел.: 89022878191; e-mail: moskvichev@rambler.ru