

ISSN 3083-5607 (Online)  
УДК 616.31



**KARAZIN UNIVERSITY**  
**CLASSICS AHEAD OF TIME**

**ХАРКІВСЬКИЙ  
СТОМАТОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**№. 1(3)  
Том 2 (2025)  
Volume 2 (2025)**

**KHARKIV  
DENTAL JOURNAL**



**КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС**

**ТОМ II**  
**1(3) | 2025**

**ISSN 3083-5607 (Online)**

УДК 616.31

Унікальний префікс DOI  
видавництва журналу:  
10.26565

Затверджено  
розміщення в мережі Інтернет  
рішенням Вченої ради  
Харківського національного  
університету  
імені В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти і науки  
України  
(протокол №17 від 30.06.2025 р.)

Свідоцтво про внесення  
суб'єкта видавничої справи  
до Державного реєстру  
видавців, виготовлювачів  
і розповсюджувачів  
видавничої продукції  
ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

Адреса редакції:  
майдан Свободи, буд. 4,  
м. Харків, 61022, Україна  
тел./факс: +38 (057) 702-04-55  
e-mail:  
dental.journal@karazin.ua

# Науково-практичне видання

## ХАРКІВСЬКИЙ СТОМАТОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

<https://ukrmedsci.com/index.php/stomat>

**Засновник і видавець:** Харківський національний університет  
імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України  
Засновано 2024 року  
Періодичність виходу – 4 рази на рік



**МІНІСТЕРСТВО  
ОСВІТИ І НАУКИ  
УКРАЇНИ**

Приймаються статті  
в галузі знань «22 – Охорона здоров'я»  
за спеціальністю: «221 – Стоматологія»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи  
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

## ЗМІСТ

## CONTENTS

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Шевчук В.А., Одушкіна Н.В., Ніконов А.Ю., Ткаченко М.В.**  
Використання буккального клаптя *Bozola* у реконструкції резидуальних дефектів піднебіння у дітей
- Коркішко В.П., Криванич В.М.**  
Реабілітація пацієнтів з політравмою щелепно-лицевої ділянки: сучасні підходи та виклики
- Гелей Н.І., Желізняк М.М., Гелей В.М.**  
Аналіз клінічних проявів у пацієнтів під час комплексного лікування ороантральних сполучень
- Черепинська Ю.А., Волкова О.С., Доля Е.І.**  
Комплексне лікування ендо-пародонтальних уражень з використанням лазерних технологій
- Мокрик О.Я., Винарчук-Патерега В.В.**  
Оцінка ефективності лікувально-діагностичних блокад у стоматологічних хворих із міофасціальним больовим синдромом та місцевими сенсорними розладами

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Кутцевляк В.Ф., Любченко О.В.**  
Сучасні погляди на роль біоплівки в розвитку стоматологічних захворювань
- Гладких Ф.В.**  
Імунний перехрест пародонтиту та ревматоїдного артриту: оральна мікробіота як тригер аутоімунізації
- Шевченко О.М., Шевченко В.О.**  
Роль запалення у розвитку стоматологічних захворювань

### ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- Смаглюк Л.В., Дмитренко М.І., Шевчик А.С.**  
Ефективність апаратів для дисталізації зубів із опорою на міні-імпланти в піднебіння

### БЕЗПЕРЕРВНА МЕДИЧНА ОСВІТА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- Єгорова Є.В.**  
Застосування систем підтримки прийняття рішень (DSS) у стоматології

### ORIGINAL RESEARCH

- Shevchuk V.A., Odushkina N.V., Nikonov A.Yu., Tkachenko M.V.**  
Use of the *Bozola's* buccal flap for the reconstruction of residual palate defects in children
- Korkishko V.P., Kryvanych V.M.**  
Rehabilitation of patients with polytrauma of the maxillofacial region: modern approaches and challenges
- Helei N.I., Zheliznyak M.M., Helei V.M.**  
Analysis of clinical manifestations in patients during complex treatment of oroantral junctions
- Cherepynska Yu.A., Volkova O.S., Dolya E.I.**  
Comprehensive management of endo-periodontal lesions using laser technology
- Mokryk O.Ya., Vynarchuk-Patereha V.V.**  
Evaluation of the effectiveness of therapeutic and diagnostic blockades in dental patients with myofascial pain syndrome and local sensory disorders

### LITERATURE REVIEW

- Kutsevlyak V.F., Lyubchenko O.V.**  
Modern views on the role of a biofilm in oral pathologies
- Hladkykh F.V.**  
Immune crosstalk between periodontitis and rheumatoid arthritis: oral microbiota as a trigger of autoimmunity
- Shevchenko O.M., Shevchenko V.O.**  
The role of inflammation in the development of dental diseases

### A CASE FROM PRACTICE

- Smaglyuk L.V., Dmytrenko M.I., Shevchyk A.S.**  
Effectiveness of appliances for mini-implant-supported distalization in the palate

### CONTINUING MEDICAL EDUCATION AND HEALTH CARE ORGANIZATION

- Yehorova Ye.V.**  
Application of decision support systems (DSS) in dentistry

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-3-08>  
УДК: 616.31-002-092:612.017



## Роль запалення у розвитку стоматологічних захворювань

Шевченко О.М., <https://orcid.org/0000-0001-5456-8652>, e-mail: an.shevchenko@knmu.edu.ua

Шевченко В.О., <https://orcid.org/0009-0005-2546-9467>, e-mail: voshevchenko.po21@knmu.edu.ua

Харківський національний медичний університет  
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

## The role of inflammation in the development of dental diseases

Shevchenko O.M., <https://orcid.org/0000-0001-5456-8652>, e-mail: an.shevchenko@knmu.edu.ua

Shevchenko V.O., <https://orcid.org/0009-0005-2546-9467>, e-mail: voshevchenko.po21@knmu.edu.ua

Kharkiv National Medical University  
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

### Ключові слова:

запалення, стоматологічні захворювання, цитокини, оксид азоту, активні форми кисню, ейкозаноїди, матриксні металлопротеїнази.

### Для кореспонденції:

Шевченко Олександр Миколайович  
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна;  
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;  
e-mail: an.shevchenko@knmu.edu.ua

© Шевченко О.М., Шевченко В.О., 2025

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Захворювання ротової порожнини та ураження її слизової оболонки належать до найбільш актуальних медичних проблем. Останнім часом спостерігається значне зростання рівня стоматологічної захворюваності серед дорослих і дітей. Близько 93% населення України потребує стоматологічної допомоги. Ураження твердих тканин зубів, тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота є важливою медичною і соціально-економічною проблемою. Найрозповсюдженішими стоматологічними захворюваннями серед населення світу визнані карієс, пародонтит, інфекційні та онкологічні захворювання, а також травматичні та уроджені патологічні зміни в порожнині рота. На думку експертів, каріозні та запальні захворювання порожнини рота є основними причинами випадання зубів. У глобальних масштабах приблизно у 30% людей похилого віку повністю відсутні природні зуби.

**Мета роботи** – провести аналіз наукових джерел, що стосуються ролі запалення твердих тканин зубів, захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота в розвитку стоматологічної патології.

**Матеріали та методи.** Для виконання роботи застосовувався бібліосемантичний метод, який включав вивчення та аналіз результатів наукових досліджень, опублікованих у літературних джерелах та електронних ресурсах. Оцінювали роль запальних процесів у стоматологічній патології на основі даних вітчизняних та іноземних публікацій.

**Результати та їх обговорення.** Запалення є природною захисною відповіддю організму на ушкодження. Воно може мати гострий, короткотривалий характер або перейти в хронічну форму, що супроводжується тривалим перебігом і розвитком патологічних змін. Найбільш дослідженою функцією клітин вродженого імунітету в межах запального процесу є здатність виявляти та розпізнавати потенційно небезпечні або чужорідні агенти, що запускає захисні механізми. Однак менш відомим, хоча не менш важливим, є внесок цих клітин у завершальні стадії запалення, зокрема у загоєння ран, регенерацію й відновлення пошкоджених тканин. Ці процеси нині розглядаються як активно контрольовані й високоорганізовані, а не як пасивна реакція організму.

Макрофаги, як клітини міелоїдного походження, відіграють ключову роль у регуляції запалення від стримування ушкоджень у м'яких тканинах до посилення запальної реакції. Їхні основні завдання включають знищення патогенних мікроорганізмів, залучення інших імунних клітин до зони інфекції, очищення ділянки від надлишкових нейтрофілів, продукування сигнальних молекул цитокинів і хемокинів, а також активацію адаптивної імунної відповіді, зокрема лімфоцитів. Результатом цих процесів може бути повне одужання з відновленням тканин, контрольована інфекція з подальшим фіброзом і рубцюванням або ж хронічне запалення у разі нездатності організму подолати інфекцію.

Різноманітні медіатори запалення, що виробляються під час пульпіту, глибоко змінюють патофізіологію запалення. Багато з цих медіаторів також виробляються в здоровій тканині пульпи, де вони пов'язані з фізіологічними функціями і сприяють підтримці гомеостазу цієї тканини. Виявлення медіаторів може дозволити нам зробити висновок про стан запалення. Однак медіатори запалення можуть відігравати як позитивну, так і негативну роль; деякі з них індукують загоєння і сприяють диференціюванню одонтобластів. Перехід до загоєння може бути індукований пригніченням надмірної продукції, а не повним пригніченням. Оптимальна регуляція синтезу медіаторів відкриває шлях до загоєння запалення пульпи та відновлення цілісності пульпарної тканини.

**Висновки.** Запальні процеси в ротовій порожнині відіграють ключову роль у розвитку стоматологічних захворювань, зокрема уражень твердих тканин зубів, пародонту та слизової оболонки порожнини рота. Запалення може мати як гостру, так і хронічну форму, що впливає на перебіг захворювань, таких як пародонтит, гінгівіт та пульпіт.

Особливу увагу заслуговує роль макрофагів у модуляції запалення через вироблення цитокінів, які можуть індукувати міграцію й активацію інших імунних клітин, сприяти загоєнню пошкоджених тканин або призводити до хронічного запалення за невідповідної імунної відповіді. Цитокіни, такі як IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , а також хемокіни є основними медіаторами запалення, які, впливаючи на тканини пародонту та пульпи зубів, можуть призводити до поступового руйнування цих структур.

Зміни в хемокіновому та цитокіновому профілі при пульпіті й пародонтиті вказують на можливість визначення певних молекул, зокрема IL-6, IL-8 і ММП, як біомаркерів для діагностики різних стадій запальних процесів. Хронічне запалення призводить до серйозних уражень тканин, що може вимагати комплексного лікування та інтервенцій для запобігання втраті зубів.

Отже, вивчення механізмів імунної відповіді та запальних процесів у стоматології є критично важливим для розробки нових підходів до профілактики та лікування стоматологічних захворювань. Тільки за умов глибокого розуміння молекулярних механізмів, що спричиняють запалення, можна ефективно розробити методи лікування, що дозволять мінімізувати наслідки стоматологічних захворювань та покращити якість життя пацієнтів.

#### Для цитування:

Шевченко О.М., Шевченко В.О. Роль запалення у розвитку стоматологічних захворювань. *Харківський стоматологічний журнал*. 2025. Т. 2, № 1(3). С. 78–91. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-3-08>

#### Key words:

inflammation, dental diseases, cytokines, nitric oxide, reactive oxygen species, eicosanoids, matrix metalloproteinases.

#### For correspondence:

*Shevchenko Oleksandr Mykolayovych*  
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of D.O. Alpern General and Clinical Pathophysiology;  
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;  
e-mail: an.shevchenko@knmu.edu.ua

© *Shevchenko O.M.,  
Shevchenko V.O., 2025*

#### ABSTRACT

**Background.** Oral diseases and lesions of the oral mucosa are among the most pressing medical issues. In recent years, there has been a significant increase in the incidence of dental diseases among both adults and children. Approximately 93% of Ukraine's population requires dental care. Lesions of the hard dental tissues, periodontal tissues, and oral mucosa represent a major medical and socio-economic problem. The most common dental diseases worldwide include caries, periodontitis, infectious and oncological diseases, as well as traumatic and congenital pathologies of the oral cavity. According to experts, carious and inflammatory diseases of the oral cavity are the leading causes of tooth loss. Globally, around 30% of elderly individuals have no natural teeth.

**Purpose** – to analyze scientific sources concerning the role of inflammation of hard dental tissues, periodontal diseases and oral mucosa in the development of dental pathology.

**Materials and Methods.** The study employed a bibliosemantic method, involving the review and analysis of scientific studies published in print and electronic sources. The role of inflammatory processes in dental pathology was assessed based on domestic and international publications.

**Results.** Inflammation is a natural protective response of the body to injury. It may be acute and short-term or become chronic, leading to prolonged progression and pathological changes. The most studied function of innate immune cells in the inflammatory process is their ability to detect and recognize potentially harmful or foreign agents, initiating defensive mechanisms. However, less known but equally important is the contribution of these cells to the resolution of inflammation, including wound healing, regeneration, and restoration of damaged tissues. These processes are now considered actively regulated and highly organized rather than a passive reaction of the body.

Macrophages, derived from myeloid lineage, play a key role in inflammation regulation, ranging from limiting damage in soft tissues to enhancing inflammatory responses. Their primary functions include destruction of pathogenic microorganisms, recruitment of other immune cells to the site of infection, clearance of excessive neutrophils, production of cytokine and chemokine signaling molecules, and activation of the adaptive immune response, particularly lymphocytes. These processes may result in complete recovery with tissue repair, infection containment followed by fibrosis and scarring, or chronic inflammation if the infection persists.

Various inflammatory mediators produced during pulpitis significantly alter the pathophysiology of inflammation. Many of these mediators are also produced in healthy pulp tissue, where they are involved in physiological functions and help maintain tissue homeostasis. The detection of specific inflammatory mediators may provide insight into the state of inflammation. However, these mediators can have both positive and negative effects; some promote healing and support odontoblast diffe-

rentiation. Transition to healing may be induced by suppressing excessive production rather than total inhibition. Optimal regulation of mediator synthesis paves the way for pulp inflammation resolution and restoration of pulp tissue integrity.

**Conclusions.** Inflammatory processes in the oral cavity play a central role in the development of dental diseases, particularly those affecting hard dental tissues, periodontium, and oral mucosa. Inflammation may be acute or chronic, influencing the course of diseases such as periodontitis, gingivitis, and pulpitis.

Particularly noteworthy is the role of macrophages in modulating inflammation through cytokine production, which can either induce the migration and activation of other immune cells, and promote tissue healing, or lead to chronic inflammation in the case of a dysregulated immune response. Cytokines such as IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , and chemokines are the main inflammatory mediators that, by acting on periodontal and pulp tissues, can lead to gradual destruction of these structures.

Changes in chemokine and cytokine profiles during pulpitis and periodontitis suggest that certain molecules, particularly IL-6, IL-8, and MMPs, may serve as biomarkers for diagnosing different stages of inflammation. Chronic inflammation leads to significant tissue damage and may require comprehensive treatment and interventions to prevent tooth loss.

Therefore, studying immune response mechanisms and inflammatory processes in dentistry is critically important for developing new preventive and therapeutic approaches. Only with a deep understanding of the molecular mechanisms underlying inflammation can we develop effective treatments to minimize the impact of dental diseases and improve patients' quality of life.

#### For citation:

Shevchenko OM, Shevchenko VO. The role of inflammation in the development of dental diseases. *Kharkiv Dental Journal*. 2025;2(1(3)):78–91. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-3-08>

#### ВСТУП

Захворювання ротової порожнини та ураження її слизової оболонки належать до найбільш актуальних медичних проблем [1]. Останнім часом спостерігається значне зростання рівня стоматологічної захворюваності серед дорослих і дітей. Близько 93% населення України потребує стоматологічної допомоги. Ураження твердих тканин зубів, тканин пародонта та слизової оболонки порожнини рота є важливою медичною і соціально-економічною проблемою [2].

Найрозповсюдженішими стоматологічними захворюваннями серед населення світу визнані карієс, пародонтит, інфекційні та онкологічні захворювання, а також травматичні та вроджені патологічні зміни в порожнині рота. За словами експертів, каріозні та запальні захворювання порожнини рота є основними причинами випадання зубів. У глобальних масштабах приблизно у 30% людей похилого віку повністю відсутні природні зуби [1].

Ротова порожнина є одним із найскладніших екологічних мікросередовищ людського організму, де взаємодія між мікробіотою та імунною системою визначає як стан здоров'я, так і розвиток патологій. Зуби є унікальними твердими структурами, які пронизують кілька шарів тканин (кісткову, епітеліальну, сполучну), контактуючи з ротовою порожниною, що забезпечує їхню функціональну взаємодію із зовнішніми факторами. Їхня поверхня вкрита щільною біоплівкою, що містить одну з найрізноманітніших мікробних спільнот в організмі людини, поступаючись лише мікрофлорі товстого кишечника. Така морфофункціональна організація створює декілька інтегрованих анатомо-фізіологічних зон, які взаємодіють під час ініціації та розвитку запального процесу в порожнині рота.

Регуляція імунозапальних процесів у цих умовах частково зумовлена індивідуальною сприйнятливостю.

#### INTRODUCTION

Oral diseases and lesions of the oral mucosa are among the most pressing medical concerns [1]. Recently, there has been a marked increase in the incidence of dental pathologies among both adults and children. Approximately 93% of the Ukrainian population requires dental care. Lesions of the hard dental tissues, periodontal tissues, and oral mucosa represent significant medical and socio-economic challenges [2].

Globally, the most common dental diseases are caries, periodontitis, infectious and oncological conditions, as well as traumatic and congenital pathologies of the oral cavity. According to experts, carious and inflammatory diseases of the oral cavity are the primary causes of tooth loss. On a global scale, approximately 30% of the elderly population are completely edentulous [1].

The oral cavity is one of the most complex ecological microenvironments in the human body, where interactions between the microbiota and the immune system determine both health and disease states. Teeth are unique hard structures that penetrate several tissue layers (bone, epithelial, connective), maintaining direct contact with the oral cavity and external factors. Their surfaces are coated with a dense biofilm that harbors one of the most diverse microbial communities in the human body, second only to the gut microbiota. This morphofunctional organization creates several integrated anatomical and physiological zones that interact during the initiation and progression of inflammation in the oral cavity.

The regulation of immunoinflammatory processes in this environment is partially determined by individual susceptibility and external environmental factors. Macrophages, as key cells of the innate immune system, play a central role in orchestrating effective immune responses in the oral cavity. Due to their functional plasticity, they coordinate a broad range of processes –

вістю пацієнта та впливом зовнішніх факторів середовища. Макрофаги, як ключові клітини вродженого імунітету, відіграють центральну роль у забезпеченні ефективної імунної відповіді в ротовій порожнині. Завдяки своїй здатності до функціональної пластичності, вони координують широкий спектр процесів від ініціації запалення до його резолуції, а також беруть участь у процесах загоєння та тканинної регенерації [3].

Запалення ясен – це основна передумова розвитку пародонтиту, що є однією з найбільш поширених патологій серед населення індустріально розвинутих країн. Цей стан є ключовим аспектом первинної та вторинної профілактики пародонтиту [4, 5].

Загальновідомо, що пульпа і дентин утворюють єдину функціональну одиницю, яка здатна реагувати на зовнішні подразники, і це робить дентино-пульповий комплекс важливим бар'єром, здатним захистити зуби від різноманітних ушкоджень. Таким чином, одонтобласти є клітинами, які виконують фундаментальну роль в ініціації та посиленні реакцій вродженого імунітету, що сприяють захисту пульпи від патогенних агентів. Крім того, недиференційовані клітини пульпи та попередники одонтобластів також здатні реагувати на травми, модулюючи імунну відповідь [6].

Аналіз наукової літератури, присвяченої особливостям запального процесу за стоматологічної патології, сприятиме удосконаленню методів діагностики та лікування, зниженню рівня захворюваності й покращенню показників здоров'я населення.

**Мета роботи** – провести аналіз наукових джерел, що стосуються ролі запалення твердих тканин зубів, захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота в розвитку стоматологічної патології.

from the initiation of inflammation to its resolution – and contribute to healing and tissue regeneration [3].

Gingival inflammation is the main precursor to the development of periodontitis, one of the most prevalent conditions in industrialized countries. This condition is a key target for primary and secondary prevention of periodontal disease [4, 5].

It is well established that the pulp and dentin form a single functional unit capable of responding to external stimuli, making the dentin-pulp complex a critical barrier protecting the tooth from various insults. Odontoblasts play a fundamental role in initiating and amplifying innate immune responses, thereby defending the pulp against pathogens. In addition, undifferentiated pulp cells and odontoblast precursors are capable of responding to injury by modulating the immune response [6].

The analysis of scientific literature on the peculiarities of the inflammatory process in dental pathology will contribute to the improvement of diagnostic and therapeutic approaches, the reduction of disease incidence, and the enhancement of public health indicators.

**Objective** – to analyze scientific sources concerning the role of inflammation of hard dental tissues, periodontal diseases and oral mucosa in the development of dental pathology.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## MATERIALS AND METHODS

Для виконання роботи застосовувався бібліосемантичний метод, який включав вивчення та аналіз результатів наукових досліджень, опублікованих у літературних джерелах та електронних ресурсах. Оцінювали роль запальних процесів у стоматологічній патології на основі даних вітчизняних та іноземних публікацій.

The study employed a bibliosemantic method, involving the review and analysis of scientific studies published in print and electronic sources. The role of inflammatory processes in dental pathology was assessed based on domestic and international publications.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

## RESULTS AND DISCUSSION

Запалення є природною захисною відповіддю організму на ушкодження. Воно може мати гострий, короткотривалий характер або перейти в хронічну форму, що супроводжується тривалим перебігом і розвитком патологічних змін. Найбільш дослідженою функцією клітин вродженого імунітету в межах запального процесу є здатність виявляти та розпізнавати потенційно небезпечні або чужорідні агенти, що запускає захисні механізми. Однак менш відомим, хоча не менш важливим, є внесок цих клітин у завершальні стадії запалення, зокрема у загоєння ран, регенерацію й відновлення пошкоджених тканин. Ці процеси нині розглядаються як активно контрольовані й високоорганізовані, а не як пасивна реакція організму.

Макрофаги відіграють центральну роль на всіх етапах запального процесу, виступаючи як ефекторні клітини, що безпосередньо впливають на перебіг

Inflammation is a natural protective response of the body to injury. It can be acute and short-term or transition into a chronic state characterized by prolonged progression and pathological tissue changes. The most studied function of innate immune cells in the inflammatory process is their ability to detect and recognize potentially harmful or foreign agents, triggering protective mechanisms. However, less known but equally important is the contribution of these cells to the resolution of inflammation, including wound healing, regeneration, and restoration of damaged tissues. These processes are now considered actively regulated and highly organized rather than a passive reaction of the body.

Macrophages play a central role at all stages of inflammation, acting both as effector cells that directly influence the course of inflammation and as regulators that coordinate the immune response. Their capacity for

запалення, так і як регулятори, які координують імунну відповідь. Особливий інтерес викликає їх здатність до функціональної спеціалізації та адаптації до мікрооточення. Макрофаги, які знаходяться в тканинах, відрізняються від циркулюючих у крові моноцитів не лише місцем локалізації, а й набором функцій, що визначається умовами локального середовища [3].

Існують два основні захворювання, що вражають тканини ротової порожнини та порушують стан структур, які підтримують зуби. При гінгівіті запалення зачіпає лише м'які тканини епітелію та сполучну тканину. Натомість за пародонтиту запальний процес поширюється глибше, вражаючи опорні елементи, зокрема альвеолярну кістку. Обидва ці стани спричинені накопиченням бактерій на зубній поверхні, що запускає імунну відповідь організму з формуванням клітинного запалення. Оскільки м'які та тверді тканини ротової порожнини функціонують як єдине ціле, поділ імунної відповіді на окремі компоненти є умовним і не враховує складної взаємодії між бактеріями, клітинами та позаклітинним матриксом.

Макрофаги, як клітини мієлоїдного походження, відіграють ключову роль у регуляції запалення від стримування ушкоджень у м'яких тканинах до посилення запальної реакції. Їхні основні завдання включають знищення патогенних мікроорганізмів, залучення інших імунних клітин до зони інфекції, очищення ділянки від надлишкових нейтрофілів, продукування сигнальних молекул цитокінів і хемокінів, а також активацію адаптивної імунної відповіді, зокрема лімфоцитів. Результатом цих процесів може бути повне одужання з відновленням тканин, контрольована інфекція з подальшим фіброзом і рубцюванням або ж хронічне запалення у разі нездатності організму подолати інфекцію [3].

Коли запальний процес набуває хронічного характеру, це призводить до поступового руйнування як м'яких, так і твердих тканин, включно з альвеолярною кісткою. Така деструкція є результатом запального процесу, що опосередковує ушкодження тканин. Макрофаги разом із нейтрофілами відіграють ключову роль у знищенні мікроорганізмів та інших чужорідних агентів шляхом фагоцитозу. Цей процес реалізується через рецептори на їхній поверхні, які здатні розпізнавати специфічні молекули патогенів, зокрема ліпополісахариди (ЛПС).

Продукти секреції макрофагів, зокрема цитокіни, можуть впливати не лише на імунні клітини, а й на клітини інших систем, наприклад, нервової. Така взаємодія частково пояснюється здатністю цитокінів сенсibiliзувати рецептори, серед яких рецептори, активовані протеазою (PARs). Особливу увагу приділяють PAR-2, який, як показано, відіграє значну роль при хронічних запаленнях. Виявлення нейропептидних рецепторів на імунних клітинах підтверджує тісний функціональний зв'язок між імунною та нервовою системами, що може регулювати запальну відповідь через рецептори, зв'язані з G-білками, а також TRPV1 (ванілоїдний рецептор 1-го типу), активність якого зростає при хронічних запальних захворюваннях. Також встановлено, що цитокіни здатні модулювати експресію субстанції P і відповідь на ЛПС. Цей нейропептид, у свою чергу, зменшує секрецію TGF- $\beta$  макрофагами та стимулює утворення IL-6. У лабораторних умовах (*in vitro*) доведено, що макрофаги

functional specialization and adaptation to the microenvironment is of particular interest. Tissue-resident macrophages differ from circulating blood monocytes not only in location but also in functional profiles determined by the local tissue environment [3].

Two main diseases affect the tissues of the oral cavity and compromise the structures supporting the teeth. In gingivitis, inflammation affects only the soft tissues – epithelium and connective tissue. In contrast, periodontitis involves a deeper inflammatory process that affects supporting structures, including the alveolar bone. Both conditions are triggered by bacterial accumulation on the tooth surface, which activates the host immune response and leads to cellular inflammation. Since soft and hard oral tissues function as a unified system, separating immune responses into isolated components is conditional and fails to account for the complex interactions among bacteria, host cells, and the extracellular matrix.

Macrophages, as cells of myeloid origin, play a key role in the regulation of inflammation – from limiting damage in soft tissues to amplifying the inflammatory response. Their primary functions include pathogen elimination, recruitment of additional immune cells to the infection site, removal of excess neutrophils, production of cytokine and chemokine signaling molecules, and activation of the adaptive immune response, particularly lymphocytes. These processes can lead to complete recovery with tissue restoration, infection containment with subsequent fibrosis and scarring, or chronic inflammation if the infection cannot be resolved [3].

When inflammation becomes chronic, it leads to progressive destruction of both soft and hard tissues, including the alveolar bone. This destruction results from inflammatory processes that mediate tissue damage. Macrophages, together with neutrophils, are main players in eliminating microorganisms and foreign agents through phagocytosis. This process is mediated by surface receptors recognizing specific pathogen-associated molecules, such as lipopolysaccharides (LPS).

Macrophage secretion products, particularly cytokines, can affect not only immune cells but also cells of other systems, including the nervous system. This interaction is partly explained by the ability of cytokines to sensitize receptors, such as protease-activated receptors (PARs). Particular attention is given to PAR-2, which has been shown to play a significant role in chronic inflammation. The discovery of neuropeptide receptors on immune cells confirms the tight functional relationship between the immune and nervous systems, which may regulate the inflammatory response through G-protein-coupled receptors and TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1), which is upregulated in chronic inflammatory diseases. It has also been established that cytokines can modulate the expression of substance P and the response to LPS. This neuropeptide, in turn, reduces macrophage secretion of TGF- $\beta$  and stimulates IL-6 production. *In vitro*, macrophages have been shown to independently synthesize substance P in response to LPS.

Macrophages are also efficient antigen-presenting cells, expressing major histocompatibility complex class II (MHC II) molecules and activating T cells via co-stimulatory signals. Their functional state depends on cues from the microenvironment, which can induce macrophage polarization. Classically activated macrophage

можуть самостійно синтезувати субстанцію P у відповідь на ЛПС.

Макрофаги також здатні ефективно презентувати антигени, вражаючи молекули головного комплексу гістосумісності (МНС II) і активуючи Т-клітини завдяки ко-стимулюючим сигналам. Їх функціональний стан залежить від впливу мікрооточення, що може зумовити поляризацію макрофагів. Класично активовані макрофаги (M1) індукуються під впливом IFN- $\gamma$  та ЛПС і мають виражену прозапальну активність. Альтернативно активовані макрофаги (M2) формуються у відповідь на IL-4 або IL-13 і беруть участь у вирішенні запалення, маючи обмежену здатність до продукування прозапальних цитокінів. Секреція цитокінів і хемокінів макрофагами є ключовим чинником ініціації і розвитку імунної відповіді. Ці молекули взаємодіють між собою, підсилюють або, навпаки, пригнічують активність одна одної, впливаючи на функції клітин-мішеней, а також їх рецепторну чутливість. Крім того, відповідь залежить не лише від присутності конкретного цитокіну, а й від його концентрації. Основним фактором регуляції продукції цитокінів виступає транскрипційний фактор NF- $\kappa$ B, який активується в ядрах імунних клітин.

Цитокіни можуть продукуватися не тільки макрофагами, але й іншими клітинами – епітеліальними клітинами, фібробластами та нейтрофілами, присутніми в тканинах пародонта. Першими медіаторами, що вступають у дію при мікробному розпізнаванні, є цитокіни вродженої імунної відповіді – TNF- $\alpha$ , IL-1 та IL-6. IL-1 $\beta$  та IL-6 активно синтезуються макрофагами, сприяючи міграції клітин і стимулюючи остеокластогенез. TNF- $\alpha$  виконує широкий спектр функцій – від активації міграційних процесів до деградації тканин. Він регулює експресію молекул адгезії, індукує хемокіни і сприяє мобілізації клітин до уражених ділянок. TNF- $\alpha$  також координує синтез інших цитокінів, таких як IL-1 $\beta$  і IL-6, і бере участь у деградації позаклітинного матриксу та резорбції кістки через стимуляцію експресії металопротеїназ (MMP) і RANKL [3].

Після проникнення бактеріальних подразників у тканину пульпи, як правило, через каріозне ураження або травматично оголений дентин, починається локалізоване запалення пульпи в ділянці навколо місця первинного виклику в коронковій пульпі. Потім запалення пульпи поширюється на тканини кореневої пульпи. Клінічно пульпіт класифікується як оборотний пульпіт або незворотний пульпіт, причому останній поділяється на симптоматичний і безсимптомний незворотний пульпіт [7].

Зворотний пульпіт зазвичай прогресує до незворотного пульпіту, але гостра маніфестація незворотного пульпіту залежить від балансу між ступенем бактеріальної інвазії та активністю захисних систем, присутніх у тканинах пульпи [8].

Хоча клінічна класифікація пульпіту не може бути строго прив'язана до гістопатологічної класифікації, характер запальної реакції, що виникає при запаленні пульпи, по суті, нічим не відрізняється від запалення в інших частинах тіла. Однак, оскільки пульпа розташована в несприятливому середовищі, оточеному мінералізованими тканинами, внутрішньопульпарний тиск зростає з прогресуванням ексудації, що спричиняє стиснення кровоносних судин, пере-

ges (M1) are induced by IFN- $\gamma$  and LPS and are highly pro-inflammatory. Alternatively activated macrophages (M2) arise in response to IL-4 or IL-13 and are involved in inflammation resolution, exhibiting limited production of pro-inflammatory cytokines. The secretion of cytokines and chemokines by macrophages is a key factor in initiating and developing the immune response. These molecules interact, either enhancing or inhibiting each other's activity, affecting the functions of target cells and their receptor sensitivity. Moreover, the immune response depends not only on the presence of specific cytokines but also on their concentrations. The main regulator of cytokine production is the transcription factor NF- $\kappa$ B, which is activated in the nuclei of immune cells.

Cytokines are produced not only by macrophages but also by other cells, such as epithelial cells, fibroblasts, and neutrophils present in periodontal tissues. The first mediators involved in microbial recognition are innate immune cytokines – TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6. IL-1 $\beta$  and IL-6 are actively synthesized by macrophages and promote cell migration and stimulate osteoclastogenesis. TNF- $\alpha$  has a wide range of effects – from activating cell migration to tissue degradation. It regulates adhesion molecule expression, induces chemokines, and facilitates cell mobilization to affected sites. TNF- $\alpha$  also coordinates the synthesis of other cytokines, such as IL-1 $\beta$  and IL-6, and contributes to extracellular matrix degradation and bone resorption by inducing matrix metalloproteinases (MMPs) and RANKL expression [3].

When bacterial irritants penetrate the dental pulp, typically through carious lesions or traumatically exposed dentin, localized pulp inflammation begins in the area surrounding the initial trigger in the coronal pulp. The inflammation then spreads to the root pulp tissues. Clinically, pulpitis is classified as reversible or irreversible, with the latter further divided into symptomatic and asymptomatic irreversible pulpitis [7].

Reversible pulpitis often progresses to irreversible pulpitis, but the acute manifestation of the latter depends on the balance between bacterial invasion and the host defense mechanisms, present in the pulp tissues [8].

Although the clinical classification of pulpitis cannot be strictly tied to histopathological classification, the nature of the inflammatory response in pulp inflammation is essentially no different from inflammation in other parts of the body. However, since the pulp is located in an unfavorable environment surrounded by mineralized tissues, intrapulpal pressure increases with the progression of exudation, causing compression of blood vessels and impairing pulpal blood circulation. Impaired blood flow and associated hypoxia significantly alter the pulp inflammation [9, 10].

To counteract exogenous harmful stimuli, the pulp tissue has a self-defense capacity against bacterial invasion from dentinal tubules through the formation of reparative dentin, while resident and recruited immune cells eliminate bacterial products that reach the pulp [7]. The dense sensory innervation of the pulp suggests that, beyond generating pain as a warning signal, neurogenic inflammation plays a major role in its pathophysiological responses. Neurogenic inflammation involves vasodilation and increased vascular permeability due to the release of neuropeptides, such as substance P, from sensory nerve fiber endings [11].

шкоджаючи кровообігу в пульпі. Порушення кровообігу та супутня гіпоксія спричиняють глибокі модифікації запалення пульпи [9, 10].

Щоб впоратися з екзогенними шкідливими подразниками, тканина пульпи має здатність до самозахисту від бактеріальної інвазії з дентинних каналців шляхом формування репаративного дентину, а резидентні та рекрутовані імунні клітини усувають продукти життєдіяльності бактерій, які потрапили в пульпу [7]. Щільна сенсорна іннервація пульпи вказує на те, що, крім викликання болю як попереджувального сигналу, нейрогенне запалення може бути глибоко задіяне в патофізіологічних реакціях цієї тканини. Нейрогенне запалення включає вазодилатацію, а судинна проникність збільшується через вивільнення нейропептидів, таких як субстанція P, із закінчень сенсорних нервових волокон [11].

Однак, якщо бактеріальна інфекція з ротової порожнини не зникає, пульпіт поширюється від коронкової частини до верхівки. Зрештою пульпа стає некротизованою, а захисні механізми пульпової тканини більше не спрацьовують, що врешті-решт призводить до втрати зуба.

Різноманітні медіатори запалення, що виробляються під час пульпіту, глибоко змінюють патофізіологію запалення. Багато з цих медіаторів також виробляються в здоровій тканині пульпи, де вони пов'язані з фізіологічними функціями і сприяють підтримці гомеостазу цієї тканини.

Імунокомпетентні клітини, такі як макрофаги, усувають бактерії та продукти життєдіяльності бактерій, які проникають в пульпу через дентинні каналці, а активовані макрофаги виробляють різні види прозапальних медіаторів [7].

Типові прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-18, інтерферон (IFN)- $\gamma$  та фактор некрозу пухлин (TNF)- $\alpha$ , синтезуються переважно M1-макрофагами при запаленні пульпи. Серед цих цитокінів підвищені рівні IL-6 були виявлені в різних типах зразків, включаючи тканину пульпи [12], пульпарну кров [13] і дентинну рідину [14], отриману із запалених пульп. Це свідчить про те, що IL-6 є потенційним біомаркером, який може розрізняти стан пульпи між здоровою та незворотною запаленою [15].

Клінічно пульпіт часто розглядається як хронічне запальне ураження, яке може гостро трансформуватися, коли захисні можливості організму порушуються [16]. Через хронічну природу пульпіту в запаленій пульпі накопичується велика кількість T-лімфоцитів, а цитокіни, що виробляються T-лімфоцитами, також беруть участь у патогенезі пульпіту [17]. Основним Th1 ефекторним цитокіном є IFN- $\gamma$ , який активує макрофаги. До похідних Th17 цитокінів належать IL-17A, IL-17F, IL-21 та IL-22, а також повідомлялося про наявність IL-17 у запаленій тканині пульпи [18].

До ключових Th2-цитокінів належать IL-4, IL-5, IL-10 та IL-13. Зокрема, IL-10 має потужні протизапальні властивості і відіграє центральну роль в обмеженні імунної відповіді організму на патогени [19]. IL-10 також виробляється макрофагами типу M2, які в першу чергу беруть участь у загоєнні ран і відновленні тканин і класифікуються на кілька підтипів (M2a-d) [20].

Динаміка цих клітин при пульпіті ще не повністю з'ясована. Рівень IL-10 у пульпарній крові значно ви-

However, when bacterial infection persists in the oral cavity, pulpitis spreads from the coronal part to the apex. Eventually, the pulp becomes necrotic, and its defense mechanisms fail, ultimately resulting in tooth loss.

Various inflammatory mediators produced during pulpitis significantly alter the pathophysiology of inflammation. Many of these mediators are also produced in healthy pulp tissue, where they are associated with physiological functions and contribute to maintaining tissue homeostasis.

Immunocompetent cells like macrophages eliminate bacteria and their metabolic byproducts that enter the pulp via dentinal tubules, while activated macrophages produce various pro-inflammatory mediators [7].

Typical pro-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-18, interferon (IFN)- $\gamma$ , and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  are predominantly synthesized by M1 macrophages during pulp inflammation. Among them, elevated IL-6 levels have been identified in different sample types, including pulp tissue [12], pulpal blood [13], and dentinal fluid [14] obtained from inflamed pulps. This suggests that IL-6 may serve as a potential biomarker for distinguishing between healthy and irreversibly inflamed pulp [15].

Clinically, pulpitis is often considered a chronic inflammatory condition that can acutely worsen if the host's defense systems are compromised [16]. Due to its chronic nature, inflamed pulp accumulates a large number of T-lymphocytes, and cytokines produced by these T-lymphocytes also contribute to pulpitis pathogenesis [17]. IFN- $\gamma$  is the primary effector cytokine of Th1 cells, responsible for macrophage activation. Th17-derived cytokines include IL-17A, IL-17F, IL-21, and IL-22. The presence of IL-17 has been also reported in inflamed pulp tissue [18].

Key Th2 cytokines include IL-4, IL-5, IL-10, and IL-13. Notably, IL-10 has strong anti-inflammatory properties and plays a crucial role in limiting immune responses to pathogens [19]. IL-10 is also produced by M2 macrophages, which are primarily involved in wound healing and tissue repair and are classified into several subtypes (M2 a–d) [20].

The dynamics of these cells in pulpitis are still not fully understood. IL-10 levels in pulpal blood are significantly higher in samples with exposed caries and irreversibly inflamed pulps compared to healthy pulps. These elevated levels suggest that IL-10 helps suppress excessive inflammatory response before irreversible pulp damage develops.

Cytokines that induce the migration of inflammatory or immunocompetent cells are specifically referred to as chemokines. Chemokines are classified into four subgroups (CCL, CXCL, CX3CL, and XCL). They bind to G-protein-coupled chemokine receptors and stimulate target cell migration [21]. Chemokines also play crucial roles in activating and polarizing macrophages toward different functional phenotypes (M1, M2a, M2b, M2c).

Elevated expression of IL-8, classified as a CXCL chemokine and a potent neutrophil chemoattractant, has been observed in irreversibly inflamed human dental pulp [13, 22–24]. This suggests that IL-8 may serve as a biomarker for diagnosing irreversible pulpitis [15]. In experimentally induced pulpitis in rats, the kinetics of mRNA expression of CXCL1 (GRO- $\alpha$ ), CXCL2 (GRO- $\beta$ ), and CCL2 (MCP1) correlate with neutrophil

щий у зразках з оголеним карієсом та незворотною запалених пульп порівняно зі зразками з нормальних пульп. Ці вищі рівні можуть вказувати на те, що ІЛ-10 діє, щоб приглушити будь-яку надмірну запальну реакцію до того, як встановиться статус незворотного запалення пульпи.

Цитокіни, що мають властивість індукувати міграцію запальних/імунокомпетентних клітин, спеціально називаються хемокінами. Хемокіни поділяються на чотири підкласи (CCL, CXCL, CX3CL та XCL), вони зв'язуються з хемокіновими рецепторами, пов'язаними з G-протеїном, та індукують міграцію клітин-мішеней [21]. Хемокіни також мають ключові властивості активації та поляризації макрофагів до різних функціональних фенотипів (M1, M2a, M2b, M2c).

Підвищена експресія ІЛ-8, який класифікується як хемокін CXCL і є потужним хемоатрактантом нейтрофілів, виявляється в незворотною запалених пульпах зубів людини [13, 22–24], що вказує на те, що ІЛ-8 може бути використаний як біомаркер для діагностики незворотного пульпіту [15]. При експериментально викликаному пульпіті у щурів кінетика експресії мРНК CXCL1 (GRO- $\alpha$ ), CXCL2 (GRO- $\beta$ ) і CCL2 (MCP1) корелює з інфільтрацією нейтрофілів, а експресія мРНК CCL5 (RANTES) корелює з інфільтрацією макрофагів.

Оксид азоту (NO), невеликий вільний радикал, та активні форми кисню (АФК), включаючи супероксид і перекис водню, є ефекторами імунної відповіді й відіграють важливу сигнальну роль у фізіології та патофізіології [25]. Експресія нікотинамід-аденіндинуклеотид-фосфат-діафори (NADPH-d), індикатора синтезу оксиду азоту, значно вища в запалених тканинах пульпи, ніж у нормальних здорових тканинах пульпи. Гостре запалення пульпи в зубах людини підвищує рівень мРНК і білка індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), яка діє як ключовий фермент у процесах запалення та імунної активації через вироблення NO з L-аргініну [26]. АФК – це молекули або іони, що утворюються внаслідок неповного одноелектронного відновлення кисню, і є ключовими сигнальними молекулами в розвитку запалення [27]. Зокрема, супероксид бере участь у регуляції аутофагії.

Макрофагальні протеази включають підкласи матриксних металопротеїназ (MMP), дезінтегринів і металопротеїназ (ADAM) та ферментів, що перетворюють TNF- $\alpha$  (TACE, ADAM17). MMP є цинкозалежними протеазами і секретуються різними типами клітин, включаючи фібробласти, остеобласти, ендотеліальні клітини, клітини гладких м'язів судин, макрофаги, нейтрофіли, лімфоцити і цитотрофобласти. MMP є ключовими ферментами в деградації матриксу, а функціональний баланс між MMP і тканинними інгібіторами металопротеїназ регулює деградацію тканин [28].

Спостерігається підвищення рівнів MMP-1, MMP-8 і MMP-13 при хронічному запаленні пульпи. MMP-9, похідна нейтрофілів, пропонується як місцевий біомаркер, корисний для розрізнення оборотного і необоротного пульпіту, оскільки більш високі рівні MMP-9/загального білка в пульпарній рідині були достовірно пов'язані з невдачею прямого запечатування пульпи [29].

Під час запалення виробляються різні протеази. Коли виникає гостре запалення, нейтрофіли проникають на передову лінію інфекції і відповідають

infiltration, while CCL5 (RANTES) mRNA expression correlates with macrophage infiltration.

Nitric oxide (NO), a small free radical, and reactive oxygen species (ROS), including superoxide and hydrogen peroxide, act as immune response effectors and play critical signaling roles in both physiology and pathophysiology [25]. The expression of NADPH-diaphorase (NADPH-d), a marker of nitric oxide synthase activity, is significantly higher in inflamed pulp tissues than in healthy ones. Acute pulp inflammation in humans upregulates mRNA and protein levels of inducible nitric oxide synthase (iNOS), which acts as a key enzyme responsible for generating NO from L-arginine during inflammation and immune activation [26]. ROS are molecules or ions formed during incomplete one-electron reduction of oxygen and are key signaling molecules in the development of inflammation [27]. Specifically, superoxide is involved in regulating autophagy.

Macrophage-derived proteases include several subclasses such as matrix metalloproteinases (MMPs), ADAMs (a disintegrin and metalloproteinase family), and TNF- $\alpha$ -converting enzymes (TACE, ADAM17). MMPs are zinc-dependent proteases secreted by various cell types, including fibroblasts, osteoblasts, endothelial cells, vascular smooth muscle cells, macrophages, neutrophils, lymphocytes, and cytotrophoblasts. MMPs are key enzymes in matrix degradation, and the functional balance between MMPs and their tissue inhibitors regulates tissue breakdown [28].

In chronic pulp inflammation, increased levels of MMP-1, MMP-8, and MMP-13 have been observed. Neutrophil-derived MMP-9 has been proposed as a local biomarker useful for distinguishing between reversible and irreversible pulpitis, as elevated MMP-9/total protein ratios in pulpal fluid were significantly associated with failure of direct pulp capping [29].

During inflammation, various proteases are produced. In the early stages of acute inflammation, neutrophils migrate to the infection site and are responsible for removing exogenous irritants. Neutrophil proteases include neutrophil serine proteases (NSPs) such as neutrophil elastase (NE) and proteinase 3 (PR-3). While neutrophil proteases primarily function in intracellular pathogen destruction, their extracellular release upon neutrophil activation can contribute to tissue damage at inflammation sites.

Neutrophils are equipped with antimicrobial mechanisms such as neutrophil extracellular traps (NETs). NETs consist of networks of chromatin fibers embedded with antimicrobial peptides and enzymes like neutrophil elastase, cathepsin G, and myeloperoxidase. NETs have been detected in inflamed pulp tissue and may promote disease progression [30].

The dental pulp is richly innervated by sensory nerves. Neuropeptides released from peripheral nerve endings include calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP), neurokinin A (NKA), vasoactive intestinal peptide (VIP), and neuropeptide Y (NPY). Increased expression of CGRP, SP, NKA, and NPY has been reported in inflamed human pulp compared to healthy pulp. Additionally, SP mRNA and its receptor neurokinin-1 receptor have been identified in pulp fibroblasts. Local release of these vasoactive peptides is believed to initiate neurogenic inflammation [31].

The eicosanoid family consists of 20-carbon metabolites of polyunsaturated fatty acids. Classical eico-

за видалення екзогенних подразників. Нейтрофільні протеази включають нейтрофільні серинові протеази (NSP), нейтрофілну еластазу (NE) та протеїназу-3 (PR-3). Нейтрофільні протеази в основному відповідають за внутрішньоклітинне знищення патогенів, але їх позаклітинне вивільнення при активації нейтрофілів бере участь у пошкодженні тканин в осередках запалення.

Нейтрофіли оснащені бактерицидними пристроями у вигляді нейтрофільних позаклітинних пасток (NET). NETs складаються з сітки хроматинових волокон, що складаються з антимікробних пептидів та ферментів, таких як нейтрофільна еластаза, катепсин G та мієлопероксидаза. NET були виявлені в запаленій пульпі і можуть сприяти прогресуванню захворювання [30].

Чутливі нерви широко розповсюджені в тканині пульпи зуба. Нейропептиди, що вивільнюються з периферичних нервових терміналів, включають пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP), субстанцію P (SP), нейрокінін A (NKA), вазоактивний кишковий пептид (VIP) і нейропептид Y (NPY). Підвищена експресія CGRP, SP, NKA і NPY виявляється в запаленій пульпі людини порівняно з експресією в здоровій пульпі. Крім того, експресія мРНК SP та його рецептора, рецептора нейрокініну-1, виявляється у фібробластах пульпи. Вважається, що локальне вивільнення цих вазоактивних пептидів викликає нейрогенне запалення [31].

Родина ейкозаноїдів складається з 20-вуглецевих метаболітів поліненасичених жирних кислот. Класичні ейкозаноїди, включаючи простагландини (ПГ), тромбксани, лейкотрієни (ЛТ), а також гідрокси-, гідроперокси-, епоксидні та оксоейкозаноїди, відіграють важливу роль у регуляції запалення [32]. Підвищений синтез PGE2, 6-кето-PGF1 $\alpha$  (стабільний метаболіт PGI2) та LTB4 виявлено при експериментально індукованому запаленні пульпи зубів шурів. Підвищення рівня PGE2 було виявлено в пульпі людини з діагнозом оборотного пульпіту. Вважається, що ейкозаноїди суттєво посилюють запалення, а циклооксигеназний шлях, задіяний у виробленні ейкозаноїдів, є основною мішенню для нестероїдних протизапальних препаратів. Останнім часом потенціал цих ейкозаноїдів щодо індукції загоєння пульпіту, включаючи індукцію твердих тканин, перебуває у центрі уваги дослідників. PGE2 сам по собі є цитотоксичним, але його включення в мікросфери індуктує експресію маркерів твердих тканин у клітинах пульпи [33]. PGE2 індуктує продукцію цАМФ, яка в основному опосередковується рецептором EP2. Крім того, агоністи EP2/EP4 сприяють утворенню філоподій ендотеліальних клітин і підвищенню регуляції генів, пов'язаних з диференціюванням одонтобластів [34]. PGI2 індуктує вироблення MMP-9, який, як очікується, бере участь у загоєнні тканин пульпи [35]. Включення LTB4 в мікросферу індуктує диференціацію і мінералізацію одонтобластів [36]. Крім того, резолвін E1, метаболіт  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот, а не метаболіт арахідонової кислоти, пригнічує продукцію медіаторів запалення та індуктує експресію маркерів твердих тканин у стовбурових клітинах зубної пульпи (DPSCs) людини [37].

При запаленні пульпи макрофаги в основному відповідають за вироблення прозапальних і проти-запальних цитокінів. Макрофаги класифікуються

sanoids, including prostaglandins (PGs), thromboxanes, leukotrienes (LTs), and hydroxy-, hydroperoxy-, epoxy-, and oxo-eicosanoids, play a significant role in inflammation regulation [32]. In experimentally induced pulpitis in rats, elevated levels of PGE2, 6-keto-PGF1 $\alpha$  (a stable PGI2 metabolite), and LTB4 were observed. Increased PGE2 levels were also reported in human pulp diagnosed with reversible pulpitis. Eicosanoids are believed to significantly enhance inflammation, and the cyclooxygenase pathway, which generates eicosanoids, is a major target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Recently, the potential of certain eicosanoids to promote pulp healing, including hard tissue induction, has gained research interest. While PGE2 itself is cytotoxic, its incorporation into microspheres induces expression of hard tissue markers in pulp cells [33]. PGE2 also promotes cAMP production, mainly through the EP2 receptor. Moreover, EP2/EP4 agonists enhance endothelial filopodia formation and upregulate genes associated with odontoblast differentiation [34]. PGI2 stimulates MMP-9 production, which is expected to participate in pulp tissue healing [35]. Incorporation of LTB4 into microspheres promotes odontoblast differentiation and mineralization [36]. In addition, resolvin E1, a metabolite of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids (not arachidonic acid), inhibits inflammatory mediator production and induces expression of hard tissue markers in human dental pulp stem cells (DPSCs) [37].

During pulp inflammation, macrophages are primarily responsible for the production of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Macrophages are classified into M1 and M2 phenotypes, with M2 macrophages drawing particular attention for their roles in tissue healing and resolution of inflammation [38]. Conditioned medium from M2 macrophages have been shown to induce expression of odontoblast markers in DPSCs and promote the expression of hard tissue markers in dental pulp cells, primarily through TGF- $\beta$  signaling [39]. It has also been reported that M2 polarization can be induced by conditioned medium from human DPSCs [40], GSK-3 $\beta$  inhibitors [41], and injectable decellularized matrix hydrogels derived from dental pulp [42].

MicroRNAs (miRNAs), a highly conserved group of small non-coding RNAs, regulate gene expression mainly by gene silencing and play essential roles in the physiology and development of cells and tissues [43]. MicroRNAs miR-21 and miR-146b are highly expressed in experimentally induced pulpitis in rats and in human pulp cells stimulated with LPS (lipopolysaccharide), and both miRNAs exhibit anti-inflammatory effects by downregulating the NF- $\kappa$ B signaling pathway, the primary cascade responsible for synthesizing pro-inflammatory mediators [44, 45].

The detection of specific inflammatory mediators can provide insight into the state of inflammation [46]. MMP-9 levels in filtrate collected from the pulp surface have been reported as a promising biomarker of pulp tissue inflammation [29]. However, the relationship between MMP-9 levels and the pathological progression of pulp tissue remains unclear.

Suppressing the production of pro-inflammatory mediators, alongside the elimination of bacterial infection, appears to promote the healing of pulp inflammation. In experimentally induced pulpitis in rats, the use of a specific iNOS inhibitor was shown to reduce macrophage infiltration in the pulp tissue and decrease mRNA

як M1 і M2, причому макрофаги M2 привертають увагу своєю функцією у загоєнні та припиненні запалення [38]. Кондиційоване середовище з макрофагів M2 індукує експресію маркерів одонтобластів у DPSCs, а також експресію маркерів твердих тканин у клітинах пульпи зуба, головним чином, через TGF- $\beta$  [39]. Повідомляється, що поляризація M2 індукується кондиціонованим середовищем з DPSCs людини [40], малими молекулами інгібітора GSK-3 $\beta$  [41] та ін'екційним децелюляризованим матричним гідрогелем, отриманим із зубної пульпи [42].

МікроРНК (miRNA), які складають висококонсервативну групу невеликих некодуючих молекул РНК, регулюють експресію генів, головним чином шляхом сайленсингу, і відіграють важливу роль у фізіології та розвитку клітин і тканин [43]. МікроРНК miR-21 і miR-146b високо експресуються в експериментально індукованому пульпіті щурів і стимульованих ліпополісахаридами клітинах пульпи зубів людини, і обидві мікроРНК мають протизапальну дію через зниження регуляції сигнального шляху NF- $\kappa$ B, основного каскаду синтезу прозапальних медіаторів [44, 45].

Виявлення медіаторів може дозволити нам зробити висновок про стан запалення [46]. Повідомляється, що кількість MMP-9 у фільтраті з поверхні пульпи є перспективним біомаркером, який може вказувати на запальний стан тканини пульпи [29]. Однак взаємозв'язок між рівнем MMP-9 і патологічними змінами в пульпі все ще залишається нез'ясованим.

Пригнічення продукції прозапальних медіаторів, що супроводжується усуненням бактеріальної інфекції, як видається, індукує загоєння запалення пульпи. При експериментально викликаному пульпіті у щурів застосування специфічного інгібітора iNOS може зменшити інфільтрацію макрофагів у тканину пульпи та знизити експресію мРНК прозапальних цитокінів і циклооксигенази-2 [47]. Однак медіатори запалення можуть відігравати як позитивну, так і негативну роль; деякі з них індукують загоєння і сприяють диференціюванню одонтобластів [48]. Перехід до загоєння може бути індукований пригніченням надмірної продукції, а не повним пригніченням. Оптимальна регуляція синтезу медіаторів відкриває шлях до загоєння запалення пульпи та відновлення цілісності пульпарної тканини.

## ВИСНОВКИ

Запальні процеси в ротовій порожнині мають важливе значення для розвитку стоматологічних захворювань, зокрема уражень твердих тканин зубів, пародонту та слизової оболонки порожнини рота. Відповідно до проведеного аналізу літератури, значну роль у розвитку цих патологій відіграють макрофаги та інші клітини вродженого імунітету, які координують запальні реакції, забезпечуючи баланс між захистом від патогенів і регенерацією тканин. Запалення може мати як гостру, так і хронічну форму, що впливає на перебіг захворювань, таких як пародонтит, гінгівіт та пульпіт.

Особливу увагу заслуговує роль макрофагів у модуляції запалення через вироблення цитокінів, які можуть індукувати міграцію й активацію інших імунних клітин, сприяти загоєнню пошкоджених тканин або призводити до хронічного запалення за не-

expression of pro-inflammatory cytokines and cyclooxygenase-2 [47]. Nonetheless, inflammatory mediators can play both positive and negative roles: some promote healing and facilitate odontoblast differentiation [48]. The transition to healing may be induced by controlling excessive production of mediators, rather than completely inhibiting them. Therefore, optimal regulation of mediator synthesis offers a pathway to resolving pulp inflammation and restoring the integrity of pulpal tissue.

## CONCLUSIONS

Inflammatory processes in the oral cavity are of critical importance in the development of dental diseases, including lesions of hard dental tissues, periodontium, and oral mucosa. Based on the literature review, macrophages and other cells of the innate immune system play a pivotal role in the progression of these conditions by coordinating inflammatory responses and maintaining a balance between pathogen defense and tissue regeneration. Inflammation may be either acute or chronic, influencing the course of diseases such as periodontitis, gingivitis, and pulpitis.

Particularly noteworthy is the role of macrophages in modulating inflammation through the production of cytokines, which can either induce the migration and activation of other immune cells, and promote the healing of damaged tissues, or lead to chronic inflammation due to an inappropriate immune response. Cytokines

відповідної імунної відповіді. Цитокіни, такі як IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , а також хемокіни, є основними медіаторами запалення, впливаючи на тканини пародонту та пульпи зубів, що може призводити до поступового руйнування цих структур.

Зміни в хемокиновому та цитокиновому профілі при пульпіті й пародонтиті вказують на можливість використання певних молекул, зокрема IL-6, IL-8 і MMP, як біомаркерів для діагностики різних стадій запальних процесів. Хронічне запалення призводить до серйозних уражень тканин, що може вимагати комплексного лікування та інтервенцій для запобігання втраті зубів.

Отже, вивчення механізмів імунної відповіді та запальних процесів у стоматології є критично важливим для розробки нових підходів до профілактики та лікування стоматологічних захворювань. Тільки за умов глибокого розуміння молекулярних механізмів, які спричиняють запалення, можна ефективно розробити методи лікування, що дозволяють мінімізувати наслідки стоматологічних захворювань та покращити якість життя пацієнтів.

such as IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , and chemokines are principal inflammatory mediators that affect the periodontal and pulp tissues and may lead to the gradual degradation of these structures.

Alterations in chemokine and cytokine profiles during pulpitis and periodontitis suggest the potential use of specific molecules, particularly IL-6, IL-8, and MMPs, as biomarkers for diagnosing different stages of inflammatory processes. Chronic inflammation leads to severe tissue damage, which may require comprehensive treatment and interventions to prevent tooth loss.

Thus, the study of immune mechanisms and inflammatory processes in dentistry is of paramount importance for the development of new approaches to the prevention and treatment of dental diseases. Only through a profound understanding of the molecular mechanisms driving inflammation can we design effective treatment methods to minimize the consequences of dental diseases and improve patients' quality of life.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

## REFERENCES

1. Шманько В.В., Котик М.І., Микитів М.В. Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. Р. 71–74. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5649>
2. Poberezhna H.M., Kuligina V.M., Gajula N.G., Povshenyuk A.V., Goray M.A., Kurdysch L.F. Dental diseases in patients with pathology of the gastrointestinal tract: a literature review. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023. Т. 27. № 2. Р. 323–330. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-25](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-25)
3. Hasturk H., Kantarci A., VanDyke T.E. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Frontiers in Immunology*. 2012. № 3. 118 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00118>
4. Woelber J.P., Bartha V., Baumgartner S., Tennert C., Schlagenhaut U., Ratka-Krüger P., Vach K. Is diet a determining factor in the induction of gingival inflammation by dental plaque? A secondary analysis of clinical studies. *Nutrients*. 2024. № 16(7). 923 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16070923>
5. Chapple I.L.C., Mealey B.L., VanDyke T.E., Bartold P.M., Dommisch H., Eickholz P., Geisinger M.L., Genco R.J. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. Vol. 45. P. S68–S77. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12940>
6. Lorencetti-Silva F., Sales L.S., Lamarque G.D.C.C., Sasso-Cerri E., Cerri P.S. Effects of inflammation in dental pulp cell differentiation and reparative response. *Frontiers in Dental Medicine*. 2022. Vol. 3. DOI: <https://doi.org/10.3389/fdmed.2022.942714>
7. Kawashima N., Okiji T. Characteristics of inflammatory mediators in dental pulp inflammation and the potential for their control. *Frontiers in Dental Medicine*. 2024. Vol. 5. DOI: <https://doi.org/10.3389/fdmed.2024.1426887>
8. Farges J.-C., Alliot-Licht B., Renard E., Ducret M., Gaudin A., Smith A.J., Cooper P.R. Dental pulp defence and repair mechanisms in dental caries. *Mediators of Inflammation*. 2015. Vol. 2015. P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/230251>
9. Fujii M., Kawashima N., Tazawa K., Hashimoto K., Nara K., Noda S., Kuramoto M., Orikasa S., Nagai S., Okiji T. HIF1 $\alpha$  inhibits LPS-mediated induction of IL-6 synthesis via SOCS3-dependent CEBP $\beta$  suppression in human dental pulp cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020. Т. 522. № 2. Р. 308–314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.032>
10. Fujii M., Kawashima N., Tazawa K., Hashimoto K., Nara K., Noda S., Nagai S., Okiji T. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  promotes interleukin 1 $\beta$  and tumour necrosis factor  $\alpha$  expression in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. *International Endodontic Journal*. 2020. Т. 53. № 5. Р. 636–646. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13264>
11. Marek-Jozefowicz L., Nedoszytko B., Grochocka M., Zmijewski M.A., Czajkowski R., Cubala W.J., Slominski A.T. Molecular mechanisms of neurogenic inflammation of the skin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. № 5. 5001 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24055001>
1. Shmanko VV, Kotyk MI, Mykytiv MV. Modern approaches to the treatment of periodontal and oral mucosal diseases. *Bulletin of Scientific Research*. 2015;(4):71–4. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2015.4.5649>
2. Poberezhna HM, Kuligina VM, Gajula NG, Povshenyuk AV, Goray MA, Kurdysch LF. Dental diseases in patients with pathology of the gastrointestinal tract: a literature review. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27(2):323–30. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(2\)-25](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-25)
3. Hasturk H, Kantarci A, VanDyke TE. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Frontiers in Immunology*. 2012;3:118. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00118>
4. Woelber JP, Bartha V, Baumgartner S, Tennert C, Schlagenhaut U, Ratka-Krüger P, Vach K. Is diet a determining factor in the induction of gingival inflammation by dental plaque? A secondary analysis of clinical studies. *Nutrients*. 2024;16(7):923. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16070923>
5. Chapple ILC, Mealey BL, VanDyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018;45(Suppl 20):S68–77. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12940>
6. Lorencetti-Silva F, Sales LS, Lamarque GDCC, Sasso-Cerri E, Cerri PS. Effects of inflammation in dental pulp cell differentiation and reparative response. *Frontiers in Dental Medicine*. 2022;3. DOI: <https://doi.org/10.3389/fdmed.2022.942714>
7. Kawashima N, Okiji T. Characteristics of inflammatory mediators in dental pulp inflammation and the potential for their control. *Frontiers in Dental Medicine*. 2024;5. DOI: <https://doi.org/10.3389/fdmed.2024.1426887>
8. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, Cooper PR. Dental pulp defence and repair mechanisms in dental caries. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:1–16. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/230251>
9. Fujii M, Kawashima N, Tazawa K, Hashimoto K, Nara K, Noda S, et al. HIF1 $\alpha$  inhibits LPS-mediated induction of IL-6 synthesis via SOCS3-dependent CEBP $\beta$  suppression in human dental pulp cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020;522(2):308–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.032>
10. Fujii M, Kawashima N, Tazawa K, Hashimoto K, Nara K, Noda S, et al. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  promotes interleukin 1 $\beta$  and tumour necrosis factor  $\alpha$  expression in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. *International Endodontic Journal*. 2020;53(5):636–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13264>
11. Marek-Jozefowicz L, Nedoszytko B, Grochocka M, Zmijewski MA, Czajkowski R, Cubala WJ, et al. Molecular mechanisms of neurogenic inflammation of the skin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(5):5001. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24055001>

12. Giuroiu C.L., Vataman M., Melian G., Bularda D., Lozneau L., Salceanu M., Patrascu A., Andrian S., Melian A. Detection and assessment of interleukin 6 in irreversible pulp inflammation. *Revista de Chimie*. 2017. Vol. 68. № 2. P. 323–327. DOI: <https://doi.org/10.37358/rc.17.2.5445>
13. ElSalhy M., Azizieh F., Raghupathy R. Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation. *International Endodontic Journal*. 2013. Vol. 46. № 6. P. 573–580. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.12030>
14. Brizuela C., Meza G., Mercadé M., Inostroza C., Chaparro A., Bravo I., Briceño C., Hernández M., Giner L., Ramírez V. Inflammatory biomarkers in dentinal fluid as an approach to molecular diagnostics in pulpitis. *International Endodontic Journal*. 2020. Vol. 53. № 9. P. 1181–1191. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13343>
15. Karrar R.N., Cushley S., Duncan H.F., Lundy F.T., Abushouk S.A., Clarke M., El-Karim I.A. Molecular biomarkers for objective assessment of symptomatic pulpitis: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13950>
16. Giuroiu C.L., Căruntu I.D., Lozneau L., Melian A., Vataman M., Andrian S. Dental pulp: correspondences and contradictions between clinical and histological diagnosis. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/960321>
17. Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Mazzinghi B., Parente E., Fili L. Human T helper type 1 dichotomy: origin, phenotype and biological activities. *Immunology*. 2014. Vol. 144. № 3. P. 343–351. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12399>
18. Liu M., Zhao Y., Wang C., Luo H., Peng A., Ye L. Interleukin-17 plays a role in pulp inflammation partly by WNT5A protein induction. *Archives of Oral Biology*. 2019. Vol. 103. P. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.003>
19. Iyer S.S., Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Critical Reviews in Immunology*. 2012. Vol. 32. № 1. P. 23–63. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30>
20. Colin S., Chinetti-Gbaguidi G., Staels B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis. *Immunological Reviews*. 2014. Vol. 262. № 1. P. 153–166. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12218>
21. Hughes C.E., Nibbs R.J.B. A guide to chemokines and their receptors. *The FEBS Journal*. 2018. Vol. 285. № 16. P. 2944–2971. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.14466>
22. Wu Q., Wang Y., Li L., Liu H., Li Y., Wang Y., Liu J. The detection of pro-inflammatory cytokines in exudates from dental pulp tissues. *Cytokine*. 2022. Vol. 153. P. 155846. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155846>
23. Al-Natour B., Al-Haj Husain N., Al-Rawi H., Al-Khatib A., Al-Omari W., Al-Qudah M., Al-Zu'bi B. Identification and validation of novel biomarkers and therapeutics for pulpitis using connectivity mapping. *International Endodontic Journal*. 2021. Vol. 54. № 9. P. 1571–1580. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13547>
24. AkbalDincer G., Erdemir A., Kisa U. Comparison of neurokinin A, substance P, interleukin 8, and matrix metalloproteinase-8 changes in pulp tissue and gingival crevicular fluid samples of healthy and symptomatic irreversible pulpitis teeth. *Journal of Endodontics*. 2020. Vol. 46. № 10. P. 1428–1437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.07.013>
25. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiological Reviews*. 2019. Vol. 99. № 1. P. 311–379. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2017>
26. Caldwell R.W., Rodriguez P.C., Toque H.A., Narayanan S.P., Caldwell R.B. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiological Reviews*. 2018. Vol. 98. № 2. P. 641–665. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2016>
27. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014. Vol. 20. № 7. P. 1126–1167. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
28. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuña J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. № 24. 9739 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
29. Ballal N.V., Kundabala M., Bhat K.S., Acharya S., Rao S., Rao C.V., Ballal M. MMP-9 levels and NaOCl lavage in randomized trial on direct pulp capping. *Journal of Dental Research*. 2022. Vol. 101. № 4. P. 414–419. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345211046874>
30. Holder M.J., Wright H.J., Couve E., Milward M.R., Cooper P.R. Neutrophil extracellular traps exert potential cytotoxic and proinflammatory effects in the dental pulp. *Journal of Endodontics*. 2019. Vol. 45. № 5. P. 513–520.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.014>
31. Matsuda M., Huh Y., Ji R.-R. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *Journal of Anesthesia*. 2019. Vol. 33. № 1. P. 131–139. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>
32. Yamaguchi A., Botta E., Holinstat M. Eicosanoids in inflammation in the blood and the vessel. *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13. 997403 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.997403>
33. Lorencetti-Silva F., Pereira P.A.T., Meirelles A.F.G., Faccioli L.H., Paula-Silva F.W.G. Prostaglandin E2 induces expression of mineralization genes by undifferentiated dental pulp cells. *Brazilian Dental Journal*. 2019. Vol. 30. № 3. P. 201–207. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-6440201902542>
12. Giuroiu CL, Vataman M, Melian G, Bularda D, Lozneau L, Salceanu M, et al. Detection and assessment of interleukin 6 in irreversible pulp inflammation. *Revista de Chimie*. 2017;68(2):323–7. DOI: <https://doi.org/10.37358/rc.17.2.5445>
13. ElSalhy M, Azizieh F, Raghupathy R. Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation. *International Endodontic Journal*. 2013;46(6):573–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.12030>
14. Brizuela C, Meza G, Mercadé M, Inostroza C, Chaparro A, Bravo I, et al. Inflammatory biomarkers in dentinal fluid as an approach to molecular diagnostics in pulpitis. *International Endodontic Journal*. 2020;53(9):1181–91. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13343>
15. Karrar RN, Cushley S, Duncan HF, Lundy FT, Abushouk SA, Clarke M, El-Karim IA. Molecular biomarkers for objective assessment of symptomatic pulpitis: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13950>
16. Giuroiu CL, Căruntu ID, Lozneau L, Melian A, Vataman M, Andrian S. Dental pulp: correspondences and contradictions between clinical and histological diagnosis. *BioMed Research International*. 2015;2015:960321. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/960321>
17. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Human T helper type 1 dichotomy: origin, phenotype and biological activities. *Immunology*. 2014;144(3):343–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12399>
18. Liu M, Zhao Y, Wang C, Luo H, Peng A, Ye L. Interleukin-17 plays a role in pulp inflammation partly by WNT5A protein induction. *Archives of Oral Biology*. 2019;103:33–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.003>
19. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Critical Reviews in Immunology*. 2012;32(1):23–63. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30>
20. Colin S, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis. *Immunological Reviews*. 2014;262(1):153–66. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12218>
21. Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors. *The FEBS Journal*. 2018;285(16):2944–71. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.14466>
22. Wu Q, Wang Y, Li L, Liu H, Li Y, Wang Y, et al. The detection of pro-inflammatory cytokines in exudates from dental pulp tissues. *Cytokine*. 2022;153:155846. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155846>
23. Al-Natour B, Al-Haj Husain N, Al-Rawi H, Al-Khatib A, Al-Omari W, Al-Qudah M, et al. Identification and validation of novel biomarkers and therapeutics for pulpitis using connectivity mapping. *International Endodontic Journal*. 2021;54(9):1571–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13547>
24. AkbalDincer G, Erdemir A, Kisa U. Comparison of neurokinin A, substance P, interleukin 8, and matrix metalloproteinase-8 changes in pulp tissue and gingival crevicular fluid samples of healthy and symptomatic irreversible pulpitis teeth. *Journal of Endodontics*. 2020;46(10):1428–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.07.013>
25. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation. *Physiological Reviews*. 2019;99(1):311–79. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2017>
26. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease. *Physiological Reviews*. 2018;98(2):641–65. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2016>
27. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014;20(7):1126–67. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
28. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9739. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
29. Ballal NV, Kundabala M, Bhat KS, Acharya S, Rao S, Rao CV, Ballal M. MMP-9 levels and NaOCl lavage in randomized trial on direct pulp capping. *Journal of Dental Research*. 2022;101(4):414–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345211046874>
30. Holder MJ, Wright HJ, Couve E, Milward MR, Cooper PR. Neutrophil extracellular traps exert potential cytotoxic and proinflammatory effects in the dental pulp. *Journal of Endodontics*. 2019;45(5):513–20.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.014>
31. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *Journal of Anesthesia*. 2019;33(1):131–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2579-4>
32. Yamaguchi A, Botta E, Holinstat M. Eicosanoids in inflammation in the blood and the vessel. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:997403. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.997403>
33. Lorencetti-Silva F, Pereira PAT, Meirelles AFG, Faccioli LH, Paula-Silva FWG. Prostaglandin E2 induces expression of mineralization genes by undifferentiated dental pulp cells. *Brazilian Dental Journal*. 2019;30(3):201–7. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-6440201902542>

34. Ohkura N., Yoshida K., Yoshida N., Saito M., Maeda T., Takahashi T., Iwaku M. Prostaglandin E2-transporting pathway and its roles via EP2/EP4 in cultured human dental pulp. *Journal of Endodontics*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.01.009>
35. Seang S., Pavasant P., Everts V., Limjeerajarus C.N. Prostacyclin analog promotes human dental pulp cell migration via a matrix metalloproteinase 9-related pathway. *Journal of Endodontics*. 2019. Vol. 45. № 7. P. 873–881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.03.020>
36. da Silva F.L., de Campos Chaves Lamarque G., de Oliveira F.M.M.P.C., Nelson-Filho P., da Silva L.A.B., Segato R.A.B., et al. Leukotriene B4 loaded in microspheres regulate the expression of genes related to odontoblastic differentiation and biomineralization by dental pulp stem cells. *BMC Oral Health*. 2022. Vol. 22. № 1. 83 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02083-8>
37. Chen J., Xu H., Xia K., Cheng S., Zhang Q. Resolvin E1 accelerates pulp repair by regulating inflammation and stimulating dentin regeneration in dental pulp stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021. Vol. 12. № 1. 183 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02141-y>
38. Krzyszczyk P., Schloss R., Palmer A., Berthiaume F. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes. *Frontiers in Physiology*. 2018. Vol. 9. 419 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00419>
39. Park H.C., Quan H., Zhu T., Kim Y., Kim B., Yang H.-C. The effects of M1 and M2 macrophages on odontogenic differentiation of human dental pulp cells. *Journal of Endodontics*. 2017. Vol. 43. № 4. P. 596–601. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.11.003>
40. Yang Z., Ma L.S., Du C.L., Wang J., Zhang C., Hu L., et al. Dental pulp stem cells accelerate wound healing through CCL2-induced M2 macrophages polarization. *iScience*. 2023. Vol. 26. 108043 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108043>
41. Neves V.C.M., Yianni V., Sharpe P.T. Macrophage modulation of dental pulp stem cell activity during tertiary dentinogenesis. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. № 1. 20216 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77161-4>
42. Yi P., Chen S., Zhao Y., Zhao W. An injectable dental pulp-derived decellularized matrix hydrogel promotes dentin repair through modulation of macrophage response. *Biomaterials Advances*. 2024. 213883 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.213883>
43. Ranganathan K., Sivasankar V. MicroRNAs – Biology and clinical applications. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2014. Vol. 18. № 2. 229 p. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-029X.140762>
44. Han P., Sunada-Nara K., Kawashima N., Fujii M., Wang S., Kieu T.Q., Yu Z., Okiji T. MicroRNA-146b-5p suppresses pro-inflammatory mediator synthesis via targeting TRAF6, IRAK1, and RELA in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. № 8. 7433 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24087433>
45. Nara K., Sunada-Nara K., Kawashima N., Fujii M., Wang S., Kieu T.Q., Yu Z., Okiji T. Anti-inflammatory roles of microRNA 21 in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. *Journal of Cellular Physiology*. 2019. Vol. 234. № 11. P. 21331–21341. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28737>
46. Rechenberg D.-K., Galicia J.C., Peters O.A. Biological markers for pulpal inflammation: A systematic review. *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11. № 11. e0167289 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167289>
47. Kawashima N., Nakano-Kawanishi H., Suzuki N., Takagi M., Suda H. Effect of NOS inhibitor on cytokine and COX2 expression in rat pulpitis. *Journal of Dental Research*. 2005. Vol. 84. № 8. P. 762–767. DOI: <https://doi.org/10.1177/154405910508400815>
48. Shah D., Lynd T., Ho D., Chen J., Vines J., Jung H.D., Kim J.H., Zhang P., Wu H., Jun H.W., Cheon K. Pulp-dentin tissue healing response: A discussion of current biomedical approaches. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. № 2. 434 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020434>
34. Ohkura N, Yoshida K, Yoshida N, Saito M, Maeda T, Takahashi T, et al. Prostaglandin E2-transporting pathway and its roles via EP2/EP4 in cultured human dental pulp. *Journal of Endodontics*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.01.009>
35. Seang S, Pavasant P, Everts V, Limjeerajarus CN. Prostacyclin analog promotes human dental pulp cell migration via a matrix metalloproteinase 9-related pathway. *Journal of Endodontics*. 2019;45(7):873–881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.03.020>
36. da Silva FL, de Campos Chaves Lamarque G, de Oliveira FMMPC, Nelson-Filho P, da Silva LAB, Segato RAB, et al. Leukotriene B4 loaded in microspheres regulate the expression of genes related to odontoblastic differentiation and biomineralization by dental pulp stem cells. *BMC Oral Health*. 2022;22(1):83. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02083-8>
37. Chen J, Xu H, Xia K, Cheng S, Zhang Q. Resolvin E1 accelerates pulp repair by regulating inflammation and stimulating dentin regeneration in dental pulp stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12(1):183. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02141-y>
38. Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, Berthiaume F. The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes. *Frontiers in Physiology*. 2018;9:419. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00419>
39. Park HC, Quan H, Zhu T, Kim Y, Kim B, Yang HC. The effects of M1 and M2 macrophages on odontogenic differentiation of human dental pulp cells. *Journal of Endodontics*. 2017;43(4):596–601. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.11.003>
40. Yang Z, Ma LS, Du CL, Wang J, Zhang C, Hu L, et al. Dental pulp stem cells accelerate wound healing through CCL2-induced M2 macrophages polarization. *iScience*. 2023;26:108043. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108043>
41. Neves VCM, Yianni V, Sharpe PT. Macrophage modulation of dental pulp stem cell activity during tertiary dentinogenesis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20216. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77161-4>
42. Yi P, Chen S, Zhao Y, Zhao W. An injectable dental pulp-derived decellularized matrix hydrogel promotes dentin repair through modulation of macrophage response. *Biomaterials Advances*. 2024;213883. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.213883>
43. Ranganathan K, Sivasankar V. MicroRNAs – Biology and clinical applications. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2014;18(2):229. DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-029X.140762>
44. Han P, Sunada-Nara K, Kawashima N, Fujii M, Wang S, Kieu TQ, et al. MicroRNA-146b-5p suppresses pro-inflammatory mediator synthesis via targeting TRAF6, IRAK1, and RELA in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8):7433. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24087433>
45. Nara K, Sunada-Nara K, Kawashima N, Fujii M, Wang S, Kieu TQ, et al. Anti-inflammatory roles of microRNA 21 in lipopolysaccharide-stimulated human dental pulp cells. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(11):21331–41. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28737>
46. Rechenberg D-K, Galicia JC, Peters OA. Biological markers for pulpal inflammation: A systematic review. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0167289. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167289>
47. Kawashima N, Nakano-Kawanishi H, Suzuki N, Takagi M, Suda H. Effect of NOS inhibitor on cytokine and COX2 expression in rat pulpitis. *Journal of Dental Research*. 2005;84(8):762–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/154405910508400815>
48. Shah D, Lynd T, Ho D, Chen J, Vines J, Jung HD, et al. Pulp-dentin tissue healing response: A discussion of current biomedical approaches. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):434. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020434>

### Перспективи подальших досліджень

Подальший аналіз сучасних даних має зосередитися на систематизації даних про молекулярні та клітинні механізми запальних процесів у ротовій порожнині, зокрема ролі цитокінів (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), хемокінів і матриксних металопротеїназ (MMP-9) як потенційних біомаркерів для діагностики стадій пульпіту та пародонтиту. Систематичний огляд літератури щодо механізмів переходу гострого запалення в хронічне дозволить краще зрозуміти фактори, що сприяють прогресуванню стоматологічних патологій, і розробити стратегії їх профілактики.

### Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї

### Prospects for further research

Further analysis of current data should focus on systematizing information about the molecular and cellular mechanisms of inflammatory processes in the oral cavity, particularly the role of cytokines (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), chemokines, and matrix metalloproteinases (MMP-9) as potential biomarkers for diagnosing stages of pulpitis and periodontitis. A systematic literature review on the mechanisms of transition from acute to chronic inflammation will enhance understanding of the factors contributing to the progression of dental pathologies and aid in developing strategies for their prevention.

### Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results

роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the submitted materials or who sponsored the conducted research.

**Інформація про фінансування**

**Funding information**

Фінансування відсутнє.

No funding was received.

**ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ**

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Шевченко Олександр Миколайович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: an.shevchenko@knmu.edu.ua  
моб.: +38 (050) 961-61-49

**Внесок автора:** формулювання мети роботи, обробка літературних даних, написання тексту статті, остаточне затвердження статті.

**Шевченко Владислав Олександрович** – аспірант кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: voshevchenko.po21@knmu.edu.ua  
моб.: +38 (050) 652-19-22

**Внесок автора:** підбір літературних джерел за темою роботи, написання тексту статті, формулювання висновків, редагування статті.

**Shevchenko Oleksandr Mykolayovych** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of D.O. Alpern General and Clinical Pathophysiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: an.shevchenko@knmu.edu.ua  
tel.: +38 (050) 961-61-49

**Author's contribution:** formulation of the purpose of the work, processing of literature data, writing the text of the article, final approval of the article.

**Shevchenko Vladyslav Oleksandrovych** – Postgraduate student of the Department of D.O. Alpern General and Clinical Pathophysiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: voshevchenko.po21@knmu.edu.ua  
tel.: +38 (050) 652-19-22

**Author's contribution:** screening of the literature sources on the topic, writing the text of the article, formulation of conclusions, editing the article.

Рукопис надійшов  
*Manuscript was received*  
14.03.2025

Отримано після рецензування  
*Received after review*  
22.04.2025

Прийнято до друку  
*Accepted for printing*  
14.05.2025

Опубліковано  
*Published*  
30.06.2025