

MITOCHONDRIÁLNA DYSFUNKCIA PRI ZÁPALOVÝCH OCHORENIACH DUTINY ÚSTNEJ

Mitochondrial dysfunction in inflammatory diseases of the oral cavity

Juraj DEGLOVIČ¹, Katarína GAZDÍKOVÁ²

¹Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Katedra zubného lekárstva, vedúci doc. MUDr. J. Deglovič, PhD., MPH

²Katedra všeobecného lekárstva, Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, vedúca prof. MUDr. Mgr. K. Gazdíková, PhD., MPH

Abstrakt

Mitochondrie sú subcelulárne organely dôležité pre viaceré metabolické deje, vrátane oxidačnej fosforylácie, signalizačných a tkanivovo-špecifických procesov. Okrem toho sú súčasťou aj vrodených a získaných imunitných systémov.

Mitochondriálna dysfunkcia vedúca k oxidačnému stresu, zápalu a porušeniu energetického metabolizmu má dôležitú úlohu v patogenéze a progresii viacerých orálnych ochorení. Patria sem periodontitída, orálne nádory, ochorenia temporomandibulárneho kĺbu. Je teda zrejmy obojstranný vzťah medzi mitochondriálnou dysfunkciou a orálnymi ochoreniami. Na základe týchto dát je potrebné implementovať do manažmentu orálnych ochorení terapeutické postupy zamerané na ovplyvnenie mitochondriálnych funkcií, tzn. podávať antioxidanty zamerané na ovplyvnenie funkcie mitochondrií (tab. 1, obr. 4, lit. 45). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: mitochondria, periodontitída, pulpitída, antioxidanty.

Lek obz 2025, 74 (8): 312-317

Abstract

Mitochondria are subcellular organelles important for multiple metabolic events, including oxidative phosphorylation, signaling, and tissue-specific processes. In addition, they are part of the innate and acquired immune system.

Mitochondrial dysfunction leading to oxidative stress, inflammation and impaired energy metabolism plays an important role in the pathogenesis and progression of several oral diseases. These include periodontal disease, tumors of the oral cavity, diseases of the temporomandibular joint. Thus, a bidirectional relationship between mitochondrial dysfunction and oral cavity diseases is evident. Based on this data, it is necessary to introduce therapeutic procedures aimed at influencing mitochondrial functions in the management of oral cavity diseases, i.e. administer antioxidants aimed at affecting mitochondrial function (Tab. 1, Fig. 4, Ref. 45). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: mitochondria, periodontitis, pulpitis, antioxidants.

Lek obz 2025, 74 (8): 312-317

Úvod

Mitochondrie sú subcelulárne organely dôležité pre viaceré metabolické deje, vrátane oxidačnej fosforylácie, signalizačných a tkanivovo-špecifických procesov. Okrem toho majú významnú úlohu v regulácii vrodenej imunity, zápalovej imunitnej odpovedi proti infekčným patogénom, ako aj v patogenéze autoimunitných ochorení (1, 2).

Medzi zápalové ochorenia dutiny ústnej (DÚ), ktoré poškodzujú orofaciálne tkanivo, patria chronická parodontitída a pulpitída. Ich príčinami sú trauma, autoimunitné ochorenia, mikroorganizmy, oklúzne faktory a radiačná terapia. Charakterizuje ich zvyšujúca sa prevalencia a časté recidívy. Tieto ochorenia zvyšujú

riziko systémových ochorení a znižujú kvalitu života pacientov (2).

V súčasnosti pribúdajú práce zamerané na úlohu mitochondriálnej (MITO) dysfunkcie v patogenéze a v progresii zápalových ochorení DÚ, cestou regulácie oxidačného stresu (OS) a aktivácie imunitnej odpovede (3, 4, 5).

V tabuľke 1 je zobrazená úloha MITO dysfunkcie v regulácii imunitnej odpovede pri zápalových ochoreniach (2).

Tabuľka 1. Úloha mitochondriálnej dysfunkcie v regulácii imunitných reakcií pri zápalových ochoreniach (2).
Table 1. The role of mitochondrial dysfunction in the regulation of immune responses in inflammatory diseases (2).

Pôvod zápalu	Patogén/choroba	Vplyv mitochondriálnej dysfunkcie na imunitné reakcie
Vírusová infekcia	Dengue vírus (DENV)	Predĺženie mitochondrií zmiernuje DENV – kyselinou retinovou indukovaný gén 1 – závislý od vrodenej imunity potlačením produkcie interferónu I1, ktorý podporuje replikáciu DENV.
	Vírus Epsteina – Barrovej (EBV)	EBV znižuje autofágiu, znižuje vnútrobunkové ROS a pôsobí proti mitochondriálnej biogenéze v diferencujúcich sa monocytoch, aby sa zabránilo tvorbe dendritických buniek; EBV spúšťa rozsiahle mitochondriálne remodelovanie a reguluje mitochondriálny 1C metabolizmus v novoinfikovaných B-bunkách.
	Herpes simplex vírus 1 (HSV-1)	Mitochondria-asociovaná kináza súvisiaca s vírusom vakcíny 2 podporuje uvoľňovanie mtDNA, čo vedie k vrodenej imunitnej odpovedi sprostredkovej cGAS a regulácii antivírusových génov Irfb1 a Cxcl10.
	Vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV)	mtDNA korelovala negatívne so zápalovým markerom sCD163; mitochondriálna funkcia trombocytov je u pacientov s HIV porušená, čo môže prispievať k dysfunkcii trombocytov a následným komplikáciám.
	Silná horúčka s vírusom syndrómu trombocytopenie (SFTSV)	Infekcia SFTSV vyvoláva poškodenie mitochondrií a uvoľňovanie mtROS, čo spúšťa reakciu s nadmerným zápalom prostredníctvom aktivácie inflamazómu NLRP3.
Bakteriálna infekcia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>)	In vivo adaptácia na vysoký obsah sukcinátu vytvára <i>P. aeruginosa</i> , ktoré si zachovávajú schopnosť aktivovať mtROS a podporovať mitochondriálnu reakciu na itakonát v bunkách dýchacích ciest, ktorá potláča zápal.
	<i>Legionella pneumophila</i> (<i>L. pneumophila</i>)	<i>L. pneumophila</i> vyvíja vysokodynamické interakcie s hostiteľskými mitochondriami tým, že indukuje mitochondriálnu fragmentáciu a v makrofágoch metabolizmus podobný Warburgovmu, ktorý podporuje replikáciu baktérií.
	<i>Escherichia coli</i> a <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Vezikuly vonkajšej membrány <i>Escherichia coli</i> indukujú mitochondriálnu apoptózu a inflamazóm NLRP3 aktiváciu; aktivácia a uvoľňovanie interleukínu 1 v reakcii na OMV <i>Neisseria gonorrhoeae</i> je regulovaná mitochondriálnou apoptózou in vivo.
Autoimunita	Systémový lupus erythematosus (SLE)	Extracelulárne uvoľňovanie oxidovanej mitochondriálnej DNA stimuluje signalizáciu interferónu typu I; mtROS sú nevyhnutné pre extracelulárne pasce neutrofilov granulocytov s nízkou hustotou od pacientov so SLE.
	Diabetes mellitus 1. typu	mtDNA aktivuje endotelový inflamazóm NLRP3 Ca ²⁺ a tvorbou mtROS, čo vedie k zápalovému poškodeniu ciev a dysfunkcii endotelu.
	Zápalové ochorenie čriev	mtDNA sa uvoľňuje do séra a pôsobí ako prozápalový faktor a molekulový vzor spojený s poškodením (DAMP) pre aktiváciu imunitných buniek; uvoľňovanie mtROS a mtDNA do cytosólu sú kľúčovými udalosťami na začiatku procesu NLRP3 inflamazómu.
	Ateroskleróza	Nedostatok mitochondriálneho rozpojovacieho proteínu 1 vedie k aktivácii inflamazómu NLRP3 a dozrievaniu interleukínu 1, ktorý zhoršuje endotelovú dysfunkciu a zápal ciev.
	Reumatoidná artritída (RA)	Mitochondriálna dysfunkcia vyvolaná nádorovou nekrotózou faktoru podobným ligandom 1A a receptor pre nádorový nekrotizujúci faktor 2 zvyšuje zápalovú reakciu u pacientov s RA prostredníctvom produkcie ROS.

Ochorenia parodontu sú aktuálnym problémom v zubnom lekárstve. Po zubnom kaze predstavuje parodontitída (zápalové degeneratívne ochorenie závesného aparátu zubov) druhú najčastejšiu príčinu straty zubov. So zvyšujúcim sa vekom sa jej podiel na strate zubov zvyšuje. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie patrí Slovensko medzi krajiny so stredným výskytom parodontitídy.

Etiopatogenéza a rizikové faktory parodontitídy

Parodontálne ochorenia vznikajú najčastejšie na podklade zápalového procesu podmieneného baktériami kolonizovanými v zubnom plaku. Medzi hlavné bakteriálne kmene vedúce k progresii ochorenia parodontu patria: *Actinobacillus*, *Porphyromonas* a spirochéty, ktoré spôsobujú nekrotizujúcu ulceróznú gingivitídu a parodontitídu. Neexistuje však žiaden patogén, ktorý by bol priamou a jedinou príčinou parodontitídy. V parodontálnych vačkoch bolo identifikovaných viac ako 500 druhov baktérií – G – fakultatívne aeróbných a anaeróbných tyčínok, ako aj G+ fakultatívne aeróbných a anaeróbných kokov. Tkanivo parodontu poškodzujú aj

ďalšie zložky plaku, ako sú produkty baktérií (organické kyseliny, amoniak, sírovodík, akatoxyl, indoxyl, kadaverín, pitrescín), fajčenie, endotoxín a kolagenáza produkovaná baktériami *Porphyromonas gingivalis*. Osobitne virulentným je *Actinobacillus actinomycetemcomitans* vedúci k resorpcii kosti. K ďalším príčinám patria systémové ochorenia, užívanie liekov, zlá životospráva a hormonálne zmeny.

Chronická parodontitída (obr. 1) patrí medzi časté ochorenia postihujúce približne 45 % dospelé populácie a vo veku nad 65 rokov až 60 %. Spoločným znakom je gingiválny zápal, so stratou úponu a kosti. V jej etiopatogenéze a progresii majú významnú úlohu mikroorganizmami kolonizovaný subgingiválny dentálny plak, genetická predispozícia, fajčenie, znížená hygiena DÚ a malnutícia. Nedávne štúdie poukázali aj na úlohu mitochondriálnej (MITO) dysfunkcie v iniciácii parodontitídy, ako aj vo zvýšení jej rizika pri systémových ochoreniach, ako napr. ateroskleróza, chronická obličková choroba (6, 7).

Obrázok 1. Chronická parodontitída (Deglovič, 2025).
Figure 1. Chronic parodontitis (Deglovič, 2025).



U pacientov s chronickou parodontitídou sa dokázala 4- až 5-násobná redukcia MITO membránového potenciálu a miery spotreby kyslíka. Na druhej strane bola produkcia reaktívnych foriem kyslíka (ROS) zvýšená o 15 %. Sekvenovaním mitochondriálnej DNA (mtDNA) sa dokázalo 14 mutácií vyskytujúcich sa iba v parodonte (8).

Parodontálne väzivové kmeňové bunky (PDLSC) sú somatickými mezenchymálnymi stromálnymi bunkami (MSC), ktoré preukazujú typické vlastnosti mezenchymálnych stromálnych buniek, ako je samoobnovenie, multilíniová diferenciácia a imunoregulácia. Sú nevyhnutné pre udržanie homeostázy parodontálneho tkaniva. Pri parodontitíde dochádza k ich poškodeniu cestou porušenej imunitnej odpovede. Stimuláciou osteoklastovej diferenciácie participujú pri progresii zápalu. Li a spol. identifikovali proteín súvisiaci s oxidačnou fosforyláciou (OXPHOS), ktorý má kľúčovú úlohu v procese osteogenézy (7). Okrem toho vysvetlili úlohu MITO v regulácii diferenciačnej schopnosti PDLSC. Chen a spol. na základe elevácie mitochondriálnych reaktívnych foriem kyslíka (mtROS), zvýšeného membránového

potenciálu MITO ($\Delta\Psi_m$) a produkcie adenosíntrifosfátu (ATP) zistili abnormality MITO pri OS parodontálnych ligamentov pri apoptóze fibroblastov (9). Výsledkom zápalovej reakcie ľudských gingiválnych fibroblastov (HGF) indukovaných lipopolisacharidmi (LPS) závislými od interakcie P53 a ROS je redoxná nerovnováha a MITO dysfunkcia vyskytujúca sa pri parodontitíde, ktorá spúšťa sekréciu IL-1 β , IL-6 a tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) (10). V ďasnách pacientov s chronickou parodontitídou sa pozorovalo porušenie štruktúry MITO, znížený počet kópií mtDNA a znížená MITO izoforma 2 kinázy pyruvátdehydrogenázy (PDK2) v porovnaní so zdravými pacientmi (11). Aj u pacientov s parodontitídou boli v HGF zvýšené hladiny MITO p53, zvýšená produkcia ROS a zvýšená sekrécia prozápalových cytokínov v porovnaní so zdravými kontrolami (12).

V experimentálnych modeloch parodontitídy u potkanov boli zistené morfológické zmeny v renálnom tkanive, porušenie kefkového lemu obličkových tubulov sprevádzané zvýšeným OS a peroxidáciou lipidov v obličkách (13). Sun a spol. zistili u diabetických potkanov s parodontitídou koreláciu medzi MITO dysfunkciou a poškodením parodontálneho tkaniva (14).

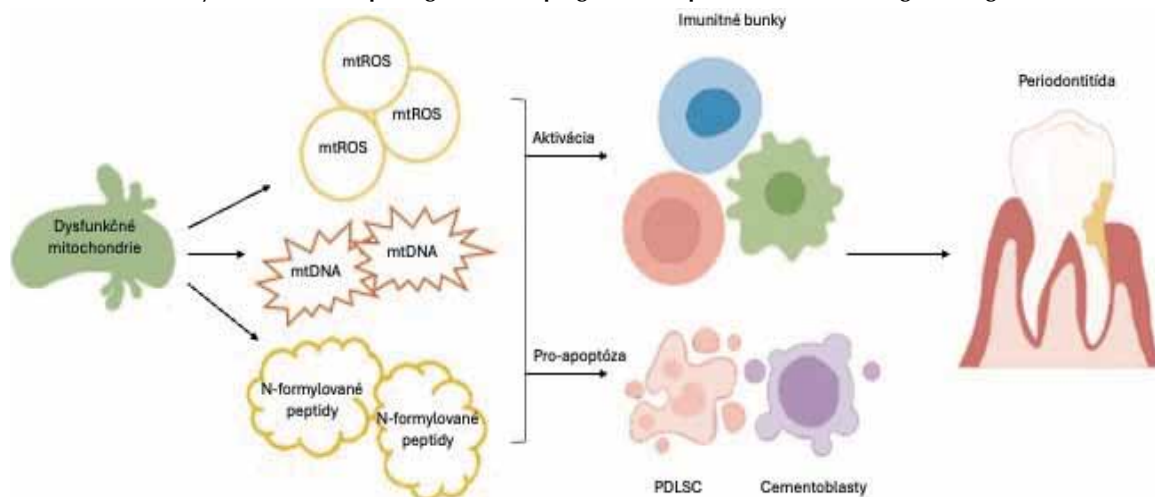
Podávanie melatonínu u potkanov s parodontitídou lokálne v gingiválnom tkanive obnovilo redoxnú rovnováhu a znížilo systémový OS, s pozitívnym ovplyvnením poškodenia obličiek (15).

Existujú štúdie potvrdzujúce súvislosť aterosklerózy karotitíd a parodontitídou (16). *Porphyromonas gingivalis* participuje v patogenéze progresie parodontitídy, ako aj pri tvorbe penových buniek a MITO dysfunkcie v aterosklerotických plakoch (17, 18).

V súčasnosti je známa úloha MITO dysfunkcie s OS a zápalovou imunitnou odpoveďou v patogenéze a v progresii parodontitídy (obr. 2) (2).

V súčasnosti prebiehajú viaceré štúdie zamerané na liečbu parodontitídy prostredníctvom ovplyvnenia MITO dysfunkcie. Liu a spol. identifikovali TRPA1 (dôležitý katión prechodného receptorového potenciálu kanála /TRP/), faktora deštrukcie parodontu pri parodontitíde (11). Jeho inhibíciou sa znižuje OS ako aj MITO stres.

Obrázok 2. Mitochondriálna dysfunkcia v patogenéze a progresii parodontitídy podľa Donga a spol. (2).
Figure 2. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis and progression of periodontitis according to Dong et al. (2).



Okrem toho sa dokázala asociácia paradontitídy s hypoxickým mikroprostredím v mikroprostredí paradontu o 6 % (19).

Cementoblasty sú dôležité v rekonštrukčných procesoch paradontálneho tkaniva (20). Cementoblastovú mineralizáciu a MITO biosyntézu indukovanú CoCl_2 hypoxiou možno čiastočne inhibovať regulátorom MITO biogenézy (PGC-1a) (21).

Podávaním antioxidantov (AO) možno významne ovplyvniť OS. Napr. rutín inhibuje v zápalovom prostredí uvoľňovanie ROS, zvyšuje sekréciu antioxidantných faktorov a podporuje PDLSCs proliferáciu cestou proteínkinázy PIK3/AKT signalizačnej dráhy (22). Podobný efekt bol pozorovaný aj v experimentálnom modeli hyperglykemickú paradontitídy u potkanov (23).

Hydroxytyrozol (HT), prírodná fenolová zlúčenina získavaná z olív, preukazuje AO schopnosti znížením štiepenia optickej atrofie 1 (OPA1) a zvýšením fosforylácie AKT a GSK3 β , čím sa predchádza OS vyvolanej apoptóze osteoblastov a následnému zníženiu MITO dysfunkcie (24). Okrem toho HT zmiernuje MITO dysfunkciu potlačením RANK vyvolaného dozrievania osteoklastov a podporou osteogénnej diferenciácie (25). Okrem toho preukazuje antimikrobiálne vlastnosti, od MITO závislej apoptózy a znižuje ROS (26, 27).

Ďalšou perspektívnou liečbou paradontitídy sú metódy využívajúce nanotechnológie (CeO_2 nanopartikule, N-acetylcysteín), ktoré redukujú hladiny ROS a upravujú OS podmienené poškodenia, znižujú aktivitu osteoklastov, zápalu a poškodenie paradontálneho tkaniva (28, 29). Nanotechnologické metódy, prostredníctvom mitofágie a regulácie influxu vápnika do MITO, upravujú MITO funkciu a poškodenie paradontálneho tkaniva (30). Úpravou MITO dysfunkcie okrem vlastnej liečby paradontitídy znižujú/zmierňujú aj vznik jej komplikácií.

Resveratrol zabráňuje poškodeniu tkaniva paradontu úpravou hĺbky vaku, znížením gingiválneho krvácania a kývavosti zubov. Okrem toho znížením OS, reguláciou potenciálu MITO membrány a zvýšením mtDNA (Sirtuin 1 a PGC-1a) zmiernuje paradontitídou podmienené ochorenie obličiek (31).

Febuxostat, silný inhibitor xantínoxidázy, zmiernuje progresiu paradontitídy znížením OS a zápalových cytokínov. Rovnako pozitívne ovplyvňuje aj paradontitídou podmienenú glukózovú intoleranciu a hypertenziu, čo možno využiť pri liečbe paradontitídy u pacientov s DM (32).

Pulpitída (obr. 3) je zápalové ochorenie zubnej drene spôsobenej prienikom baktérií z kazovej dutiny zuba. Patrí medzi najčastejšie ochorenia dutiny ústnej. Celosvetovo postihuje približne milión ľudí a predstavuje najčastejšiu príčinu straty zubov (33). K rizikovým faktorom jej iniciácie a progresie patria bakteriálna infekcia a imunitný zápal. V etiopatogenéze pulpitídy má úlohu aj nerovnováha MITO dynamiky. V pulpitídou postihnutom tkanive sa dokázala zvýšená expresia s dynamickým spojeného proteínu 1 (Drp1) a zníženie mitofusínu 2 (MFN2) a OPA1, čo dokazuje hyperaktiváciu MITO fúzie (34). MITO dysfunkcia a OS sú príčinou

bolesti zubov a deštrukcie kosti. Ochrannú kapacitu zubnej drene možno upraviť glutatiómom (35).

Pri ischémiu navodenom poškodení buniek zubnej drene pôsobí protektívne kyselina lyzofosfatidová prostredníctvom udržania MITO membránového potenciálu a ochranou pred MITO mediovanou apoptózou (36). Transfer MITO funkcií s modulovaním expresie Mfn2 upravuje poškodenie tkaniva pulpy a navodzuje ochranu dreňovo-dentínového komplexu (37).

Odontoblasty sú dôležité v udržiavaní mikroprostredia zubnej drene. Pri progresii zubného kazu odontoblasty rozpoznávajú a reagujú na baktérie tvorbou reparatívneho dentínu, ktorý ochraňuje tkanivo drene (38). Únik mtDNA, po stimulácii LPS, potencuje progresiu pulpitídy prostredníctvom GSDMD-sprostredkovanej pyroptózy. Uvoľnená mtDNA indukuje sekréciu prozápalových cytokínov CXCL10 a IFN- β (39). mtDNA z poškodených MITO pôsobí v cytosóle ako aktivátor dráhy cGAS-STING a sekrécie IL-6 (5). Odontoblasty prijímaním exogénnych MITO redukujú MITO dysfunkciu a pyroptózu buniek navodenú ROS-NLRP3 zápalom. V stresovom prostredí pyroptotické odontoblasty NF- κ B signalizáciou zvyšujú influx MITO. Pre kontrolu zápalovej reakcie a prevenciu ireverzibilného poškodenia drene sú dôležité stabilizácia mtDNA, prenos zdravých MITO a navodenie podmienok na skoré odstránenie cytosolickej mtDNA (40).

Obrázok 3. Chronická pulpitída (Deglovič, 2025).

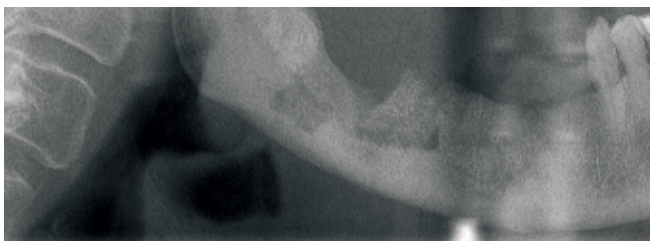
Figure 3. Chronic pulpitis (Deglovič, 2025).



Osteorádionekróza – radiačná osteomyelitída (obr. 4) predstavuje chronickú komplikáciu rádioterapie nádorov hlavy a krku s incidenciou 5 – 7 % (41). Prejavuje sa bolesťou, trizmom, patologickými fraktúrami, orokutánnymi fistulami a zníženou kvalitou života. Charakterizuje ju nekróza kosti, zápalové infiltrácie a reaktívne formácie kostí. V jej etiopatogenéze má významnú úlohu OS (42). Rádioterapia zvyšuje ROS, navodzuje mikrovaskulárne štruktúrne poškodenia, ischémiu a zápalovú odpoveď (43). V patogenéze a progresii radiačnej osteomyelitídy majú významnú úlohu MITO dysfunkcia a OS. Liečba CeO_2 nanočasticami (CeO_2 NP) vedie k redukcii intracelulárnej produkcie ROS a extracelulárnej koncentrácie H_2O_2 , ako aj poškodenia osteoblastov navodeného rádioterapiou. CeO_2 NP sa považujú za modernú liečbu rádioterapiou podmienenej osteomyelitídy (44). Predliečenie α 2-makroglobulínom redukuje

apoptózu a upravuje AO kapacitu mezenchymálnych buniek kostnej drene. Vo zvieracích modeloch potláča expresiu 8-hydroxy-2'-deoxyguanozínu v mandibule a na jazyku, ktorý je indikátorom oxidačného poškodenia a zvyšuje expresiu superoxididismutázy v sliznici a jazyku. Strata mandibulárnej kosti môže byť pozitívne ovplyvnená podávaním α 2-makroglobulínu. Ovplynenie MITO dysfunkcie a OS sa považujú za kľúčové v manažmente rádioterapiou podmienenej osteomyelitídy.

Obrázok 4. Radiačná osteomyelitída (Deglovič, 2025).
Figure 4. Radiation osteomyelitis (Deglovič, 2025).



Záver

Pri infekcii *P. gingivalis* bola pozorovaná znížená produkcia ATP v gingiválnych fibroblastoch a endotelových bunkách (43). Verma a spol. pozorovali významnú upreguláciu prozápalových markerov (iNOS, IL-1b, IL-6), ako aj alteráciu MITO biogenézy, rovnováhy fúzie a fúzie pri infekcii *P. gingivalis* a ich úpravu po LPS liečbe (4). Stále však absentujú informácie opisujúce exaktnú úlohu MITO dysfunkcie pri týchto ochoreniach, ako aj to, prečo je MITO dysfunkcia pozorovaná pred a inokedy až po objavení sa klinických prejavov. V súčasnosti je dokázané, že pri niektorých AO, ako rutín a resveratrol, je terapeutický účinok pri infekciách DÚ podmienený práve ovplyvnením regulácie potenciálu MITO membrány a úpravou porušenej MITO biogenézy. Pri liečbe ochorení parodontu sa využívajú aj nanomateriály, ktoré upravujú MITO dysfunkciu. Pri pulpitíde sa využíva aj MITO transfer od zdravých donorov (2).

MITO dysfunkcia vedúca k OS, zápalu a porušeniu energetického metabolizmu má dôležitú úlohu v patogenéze a progresii viacerých orálnych ochorení, ako parodontitídy, orálne nádory, ochorenia temporomandibulárneho kĺbu. Je teda zrejмый obojstranný vzťah medzi MITO dysfunkciou a orálnymi ochoreniami. Na základe týchto dát je potrebné do manažmentu orálnych ochorení implementovať terapeutické postupy zamerané na ovplyvnenie MITO funkcií, tzn. podávať AO ovplyvňujúce funkcie MITO (45).*

*Tento článok neobsahuje priame štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. IWASAKI Y, TAKESHIMA Y, FUJIO K. Basic mechanism of immune system activation by mitochondria. *Immunol Med* 2020, 4 (43): 142 – 147. DOI: 10.1080/25785826.2020.1756609.

2. DONG Z, WU L, HONG H. Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis and Treatment of Oral Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci* 2023, 20 (24): 15483. DOI: 10.3390/ijms242015483.
3. JIANG W, WANG Y, CAO Z, CHEN Y, et al. The role of mitochondrial dysfunction in periodontitis: From mechanisms to therapeutic strategy. *J Periodontol Res* 2023, 5 (58): 853 – 863. DOI: 10.1111/jre.13152.
4. VERMA A, AZHAR G, ZHANG X, PATYAL P, et al. P. Gingivalis-LPS Induces Mitochondrial Dysfunction Mediated by Neuroinflammation through Oxidative Stress. *Int J Mol Sci* 2023, 2 (24): 950. DOI: 10.3390/ijms24020950.
5. ZHOU L, ZHANG YF, YANG FH, MAO HQ, et al. Mitochondrial DNA leakage induces odontoblast inflammation via the cGAS-STING pathway. *Cell Commun Signal* 2021, 1 (19): 58. DOI: 10.1186/s12964-021-00738-7.
6. XIE M, TANG Q, NIE J, ZHANG CH, et al. BMAL1-Downregulation Aggravates Porphyromonas Gingivalis-Induced Atherosclerosis by Encouraging Oxidative Stress. *Circ Res* 2020, 6 (126): e15 – e29. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315502.
7. LI L, ZHANG YL, LIU XY, et al. Periodontitis Exacerbates and Promotes the Progression of Chronic Kidney Disease through Oral Flora, Cytokines, and Oxidative Stress. *Front Microbiol* 2021, 12: 656372. DOI: 10.3389/fmicb.2021.656372.
8. GOVINDARAJ P, KHAN NA, GOPALAKRISHNA P, CHANDRA RV, et al. Mitochondrial dysfunction and genetic heterogeneity in chronic periodontitis. *Mitochondrion* 2011, 3 (11): 504 – 512. DOI: 10.1016/j.mito.2011.01.009.
9. CHEN Y, JI Y, JIN X, SUN X, et al. Mitochondrial abnormalities are involved in periodontal ligament fibroblast apoptosis induced by oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2019, 2 (509): 483 – 490. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.143.
10. LIU J, ZENG J, WANG X, ZHENG M, LUAN Q. P53 mediates lipopolysaccharide-induced inflammation in human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2018, 9 (89): 1142 – 1151. DOI: 10.1002/JPER.18-0026.
11. LIU J, WANG X, XUE F, ZHENG M, LUAN Q. Abnormal mitochondrial structure and function are retained in gingival tissues and human gingival fibroblasts from patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 2022, 1 (57): 94 – 103. DOI: 10.1111/jre.12941.
12. LIU J, WANG X, ZHENG M, LUAN Q. Oxidative stress in human gingival fibroblasts from periodontitis versus healthy counterparts. *Oral Dis* 2021, 3 (29): 1214 – 1225. DOI: 10.1111/odi.14103.
13. FRANÇA LFC, VASCONCELOS ACCG, DA SILVA FRP, et al. Periodontitis changes renal structures by oxidative stress and lipid peroxidation. *J Clin Periodontol* 2017, 6 (44): 568 – 576. DOI: 10.1111/jcpe.12729.
14. SUN X, MAO Y, DAI P, LI X, et al. Mitochondrial dysfunction is involved in the aggravation of periodontitis by diabetes. *J Clin Periodontol* 2017, 5 (44): 463 – 471. DOI: 10.1111/jcpe.12711.
15. KOSE O, KURT BAYRAKDAR S, UNVER B, et al. Melatonin improves periodontitis-induced kidney damage by decreasing inflammatory stress and apoptosis in rats. *J Periodontol* 2021, 6 (92): 22 – 34. DOI: 10.1002/JPER.20-0434.
16. PRIYAMVARA A, DEY AK, BANDYOPADHYAY D, KATIKINENI V, et al. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2020, 7 (22): 28. DOI: 10.1007/s11883-020-00848-6.
17. RHO JH, KIM HJ, JOO JY, et al. Periodontal Pathogens Promote Foam Cell Formation by Blocking Lipid Efflux. *J Dent Res* 2021, 2 (100): 1367 – 1377. DOI: 10.1177/00220345211008811.
18. XU T, DONG Q, LUO Y, LIU Y, et al. Porphyromonas gingivalis infection promotes mitochondrial dysfunction through Drp1-dependent mitochondrial fission in endothelial cells. *Int J Oral Sci* 2021, 1 (13): 28. DOI: 10.1038/s41368-021-00134-4.
19. GÖLZ L, MEMMERT S, RATH-DESCHNER B, et al. Hypoxia and P. gingivalis synergistically induce HIF-1 and NF- κ B activation in PDL

- cells and periodontal diseases. *Mediators Inflamm* 2015, 2015: 438085. DOI: 10.1155/2015/438085.
20. ZHAO J, FAURE L, ADAMEYKO I, SHARPE PT. Stem cell contributions to cementoblast differentiation in healthy periodontal ligament and periodontitis. *Stem Cells* 2021, 1 (39): 92 – 102. DOI: 10.1002/stem.3288.
21. WANG H, WANG X, MA L, HUANG X, et al. PGC-1 alpha regulates mitochondrial biogenesis to ameliorate hypoxia-inhibited cementoblast mineralization. *Ann NY Acad Sci* 2022, 1 (1516): 300 – 311. DOI: 10.1111/nyas.14872.
22. ZHAO B, ZHANG W, XIONG Y, et al. Effects of rutin on the oxidative stress, proliferation and osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in LPS-induced inflammatory environment and the underlying mechanism. *J Mol Histol* 2020, 2 (51): 161 – 171.
23. IOVA GM, CALNICEANU H, POPA A, et al. The Antioxidant Effect of Curcumin and Rutin on Oxidative Stress Biomarkers in Experimentally Induced Periodontitis in Hyperglycemic Wistar Rats. *Molecules* 2021, 5 (26): 1332. DOI: 10.3390/molecules26051332.
24. CAI WJ, CHEN Y, SHI LX, CHENG HR, et al. AKT-GSK3 β Signaling Pathway Regulates Mitochondrial Dysfunction-Associated OPA1 Cleavage Contributing to Osteoblast Apoptosis: Preventative Effects of Hydroxytyrosol. *Oxid Med Cell Longev* 2019, 2019: 4101738. DOI: 10.1155/2019/4101738.
25. ZHANG YF, ZHOU L, MAO HQ, et al. Mitochondrial DNA leakage exacerbates odontoblast inflammation through gasdermin D-mediated pyroptosis. *Cell Death Discov* 2021, 1 (7): 381. DOI: 10.1038/s41420-021-00770-z.
26. JIANG C, YANG W, WANG CH, et al. Methylene Blue-Mediated Photodynamic Therapy Induces Macrophage Apoptosis via ROS and Reduces Bone Resorption in Periodontitis. *Oxid Med Cell Longev* 2019, 2019: 1529520. DOI: 10.1155/2019/1529520.
27. CHAMBRONE L, WANG HL, ROMANOS GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and periimplantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol* 2018, 7 (89): 783 – 803. DOI: 10.1902/jop.2017.170172.
28. REN S, ZHOU Y, FAN R, PENG W, et al. Constructing biocompatible MSN@Ce@PEG nanoplatfor for enhancing regenerative capability of stem cell via ROS-scavenging in periodontitis. *Chem Eng J* 2021, 1 (423): 130207. DOI: 10.1016/j.cej.2021.130207.
29. QIU X, YU Y, LIU H, LI X, et al. Remodeling the periodontitis microenvironment for osteogenesis by using a reactive oxygen species-cleavable nanoplatfor. *Acta Biomater* 2021, 135: 593 – 605. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.08.009
30. ZHAI Q, CHEN X, FEI D, GUO X, et al. Nanorepairers Rescue Inflammation-Induced Mitochondrial Dysfunction in Mesenchymal Stem Cells. *Adv Sci* 2022, 4 (9): e2103839. DOI: 10.1002/adv.202103839.
31. LI X, LIU XC, DING X, LIU XM, et al. Resveratrol protects renal damages induced by periodontitis via preventing mitochondrial dysfunction in rats. *Oral Dis* 2022, 4 (29): 1812 – 1825. DOI: 10.1111/odi.14148.
32. NESSA N, KOBARA M, TOBA H, ADACHI T, et al. Febuxostat Attenuates the Progression of Periodontitis in Rats. *Pharmacology* 2021, 5-6 (106): 294 – 304. DOI: 10.1159/000513034.
33. KASSEBAUM NJ, BERNABÉ E, DAHIYA M, et al. Global Burden of Severe Tooth Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* 2014, 7 (93, Suppl): 20S – 28S. DOI: 10.1177/0022034514537828.
34. VASEENON S, WEEKATE K, SRISUWAN T, et al. Observation of Inflammation, Oxidative Stress, Mitochondrial Dynamics, and Apoptosis in Dental Pulp following a Diagnosis of Irreversible Pulpitis. *Eur Endod J* 2023, 2 (8): 148 – 155. DOI: 10.14744/ej.2022.74745.
35. VENGERFELDT V, MÄNDAR R, SAAG M, et al. Oxidative stress in patients with endodontic pathologies. *J Pain Res* 2017, 10: 2031 – 2040. DOI: 10.2147/JPR.S141366.
36. PAN H, CHENG L, YANG H, et al. Lysophosphatidic acid rescues human dental pulp cells from ischemia-induced apoptosis. *J Endod* 2014, 2 (40): 217 – 222. DOI: 10.1016/j.joen.2013.07.015.
37. ZHANG X, WANG C, ZHOU Z, ZHANG Q. The mitochondrial-endoplasmic reticulum co-transfer in dental pulp stromal cell promotes pulp injury repair. *Cell Prolif* 2023, 1: e13530. DOI: 10.1111/cpr.13530.
38. GALLER KM, WEBER M, KORKMAZ Y, et al. Inflammatory Response Mechanisms of the Dentine-Pulp Complex and the Periapical Tissues. *Int J Mol Sci* 2021, 3 (22): 1480. DOI: 10.3390/ijms22031480.
39. ZHANG X, JIANG Y, MAO J, et al. Hydroxytyrosol prevents periodontitis-induced bone loss by regulating mitochondrial function and mitogen-activated protein kinase signaling of bone cells. *Free Radic Biol Med* 2021, 176: 298 – 311. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.027.
40. WANG K, ZHOU L, MAO H, et al. Intercellular mitochondrial transfer alleviates pyroptosis in dental pulp damage. *Cell Prolif* 2023, 9 (56): e13442. DOI: 10.1111/cpr.13442.
41. MENDENHALL WM, SUÁREZ C, GENDEN EM, et al. Parameters Associated with Mandibular Osteoradionecrosis. *Am J Clin Oncol* 2018, 12 (41): 1276 – 1280. DOI: 10.1097/COC.0000000000000424.
42. DANIELSSON D, BREHWENS K, HALLE M, et al. Influence of genetic background and oxidative stress response on risk of mandibular osteoradionecrosis after radiotherapy of head and neck cancer. *Head Neck* 2016, 3 (38): 387 – 393. DOI: 10.1002/hed.23903.
43. XU J, ZHENG Z, FANG D, et al. Mesenchymal stromal cell-based treatment of jaw osteoradionecrosis in Swine. *Cell Transplant* 2012, 8 (21): 1679 – 1686. DOI: 10.3727/096368911X637434.
44. WANG C, BLOUGH E, DAI X, et al. Protective Effects of Cerium Oxide Nanoparticles on MC3T3-E1 Osteoblastic Cells Exposed to X-ray Irradiation. *Cell Physiol Biochem* 2016, 4 (38): 1510 – 1519. DOI: 10.1159/000443092.
45. WADAN AHS, AHMED MA, AHMED AH, et al. The Interplay of Mitochondrial Dysfunction in Oral Diseases: Recent Updates in Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Mitochondrion* 2024, 78: 101942. DOI: 10.1016/j.mito.2024.101942

Do redakcie došlo 28. 3. 2025.

Korešpondujúci autori:

Prof. MUDr. Mgr. Katarína Gazdíková, PhD., MPH

Katedra všeobecného lekárstva
Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity
Limbová 12
833 03 Bratislava
E-mail: katarina.gazdikova@szu.sk

Doc. MUDr. Juraj Deglovíč, PhD., MPH

Katedra zubného lekárstva
Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity
Limbová 12
833 03 Bratislava
E-mail: juraj.deglovic@szu.sk