

**Г.В. Порядин<sup>1</sup>, А.Н. Захватов<sup>\*2</sup>, А.Ю. Паршина<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

<sup>2</sup>— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, Саранск, Россия



## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

**G.V. Poryadin<sup>1</sup>, A.N. Zakhvatov<sup>\*2</sup>, A.Yu. Parshina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>— National Research Ogarev Mordovia State University, Medical institute, Saransk, Russia

## Pathogenetic Relationship of Immunological Disorders in Chronic Generalized Periodontitis and Rheumatoid Arthritis

### Резюме

Патогенетическое единство механизмов прогрессирования хронического пародонтита и ревматоидного артрита подтверждается общими звеньями иммуновоспалительных реакций.

Повреждение тканей пародонта опосредовано цитотоксическими эффектами вырабатываемых бактериями *Porphyromonas gingivalis* ферментов и их метаболитов. Нейтрофилы способствуют развитию пародонтита и участвуют в его прогрессировании, рекрутируя Т-хелперы 17 (Th17) и способствуя накоплению плазматических клеток в поражённых тканях. Активация иммунокомпетентных клеток способствует генерации активных форм кислорода, инициирующих свободнорадикальное окисление липидов, что в сочетании с невозможностью их нейтрализации вследствие сниженного антиоксидантного потенциала приводит к развитию оксидативного стресса.

Связь между ревматоидным артритом и хроническим пародонтитом была в центре внимания многочисленных исследований, что обусловлено их общими патогенетическими механизмами. Хроническое воспаление, связанное как с ревматоидным артритом, так и с хроническим пародонтитом, сходно по преобладающему адаптивному иммунному фенотипу, дисбалансу между про — и противовоспалительными цитокинами. Значимым является вовлечение микроорганизма *Porphyromonas gingivalis* в генерацию антител к цитруллинированным пептидам у пациентов с ревматоидным артритом. Общность эпитопа (SE)-кодирующего аллель HLA-DRB1, связывающего цитруллинированные пептиды, может служить основанием для утверждения генетической предрасположенности и взаимопотенцирования данных заболеваний.

Таким образом, имеющаяся взаимосвязь хронического пародонтита и ревматоидного артрита обосновывает необходимость проведения исследований, направленных на разработку новых методов в диагностике, лечении и профилактике рассматриваемых заболеваний с целью разобщения общих патогенетических механизмов воспалительных реакций и процессов остеорезорбции, приводящих к стойким функциональным и органическим расстройствам.

**Ключевые слова:** пародонтит, ревматоидный артрит, цитокины, воспалительный ответ, остеорезорбция

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

\*Контакты: Алексей Николаевич Захватов, e-mail: zachvatan78@mail.ru

\*Contacts: Alexey N. Zakhvatov, e-mail: zachvatan78@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>

## Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 12.11.2021 г.

Принята к публикации 04.02.2022 г.

**Для цитирования:** Порядин Г.В., Захватов А.Н., Паршина А.Ю. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ. Архив внутренней медицины. 2022; 12(3): 203-211. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-203-211. EDN: TBTUHN

## Abstract

The pathogenetic mechanisms of progression of chronic periodontitis accompanied with rheumatoid arthritis is confirmed by the common parts of immune-inflammatory reactions.

Damage to periodontal tissues is indirectly made by cytotoxic effects of enzymes and their metabolites produced by *Porphyromonas gingivalis* bacteria. Neutrophils contribute to the progression of periodontitis and participate in its amplification by recruiting T-helper cells 17 and contributing to the accumulation of plasma cells in the affected tissues. Activation of immunocompetent cells promotes the generation of reactive oxygen species that initiate free radical oxidation of lipids, which, combined with the inability to neutralize them due to reduced antioxidant potential, leads to the development of oxidative stress.

The connection between rheumatoid arthritis and chronic periodontitis has been the focus of numerous studies, due to their common pathogenetic mechanisms. Chronic inflammation associated with both rheumatoid arthritis and chronic periodontitis is similar in its prevailing adaptive immune phenotype, an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines. The involvement of the *Porphyromonas gingivalis* microorganism in the generation of antibodies to citrullinated peptides in patients with rheumatoid arthritis is significant. The similarity of the epitope (SE) encoding the HLA-DRB1 allele, binding citrullinated peptides, can act as a basis for the approval of the genetic predisposition and mutual potential of these diseases. Thus, the proven connection between chronic periodontitis and rheumatoid polyarthropathies determines the significance of the analysis of the data obtained and substantiates the need for strategic research aimed at developing new methods in the diagnosis, treatment and prevention of the diseases for the purpose of breaking and separation of the common pathogenetic mechanisms of inflammatory reactions and osteoresorption processes leading to persistent functional and organic disorders.

**Key words:** *periodontitis, rheumatoid arthritis, cytokines, inflammatory response, osteoresorption*

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 12.11.2021

Accepted for publication on 04.02.2022

**For citation:** Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Parshina A.Yu. Pathogenetic Relationship of Immunological Disorders in Chronic Generalized Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 203-211. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-203-211. EDN: TBTUHN

АСРА — антитела к цитруллинированным пептидам, IL — интерлейкин, IL-1 $\beta$  — интерлейкин-1 $\beta$ , MMP — матриксные металлопротеиназы, PPAD — пептидил-аргининдезаминаза, RANKL — активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа- $\beta$ , TNF — фактор некроза опухоли, АФК — активные формы кислорода, РА — ревматоидный артрит

## Введение

Воспалительные заболевания пародонта представляют собой одну из самых актуальных патологий в мире, имеющих социальную значимость [1]. Распространенность в мире составляет около 98 % и является одной из основных причин потери зубов [2]. По данным Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) пик заболеваемости пародонта приходится на 35-45 лет, а в последнее время определяется тенденция к поражению у лиц более молодого возраста [3]. Распространенность заболеваний пародонта в России имеет возрастные особенности. В частности, их встречаемость в возрасте 32 лет составляет 48,2 %, 45 лет — до 86 %, а в возрасте 65 лет достигает 100 % [4].

В настоящее время одонтогенной инфекции отводится важная роль в развитии соматической патологии [5]. Патогены пародонта, повышенный синтез провоспалительных цитокинов способствуют

формированию системного ответа и/или развитию ряда системных аутоиммунных заболеваний, из которых наибольшей значимостью обладают ревматические заболевания с поражением суставов. В данной группе наибольшую патогенетическую связь с воспалительными заболеваниями пародонта имеет ревматоидный артрит [6].

Данные NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) свидетельствуют о том, что распространенность хронического пародонтита, оцениваемая по количеству отсутствующих зубов, в четыре раза выше у пациентов ревматоидным артритом (РА) [7]. Этот вывод подтверждается проведенными эпидемиологическими исследованиями и исследованиями случай-контроль, которые показали, что пациенты с активным РА имеют значительно более высокую распространенность хронического пародонтита (определяемую различными критериями,

включая кровотечение, гингивит и увеличенную глубину зондирующего кармана) по сравнению с пациентами без РА [8]. Кроме того, распространенность РА у пациентов с хроническим пародонтитом выше, чем среди лиц без данной патологии [6].

В подтверждение патогенетической связи между хроническим пародонтитом и ревматоидным артритом необходимо указать гораздо более высокую распространенность ревматоидного артрита у пациентов с хроническим пародонтитом (3,95 % по сравнению с 1 % в общей популяции) [9]. Обращает внимание, что при высокой активности ревматоидного артрита повышение скорости оседания эритроцитов и увеличение уровня С-реактивного белка коррелируют с более тяжелой степенью резорбции пародонтальной кости [8].

При хроническом пародонтите и ревматоидном артрите имеются сходные генетические факторы, способствующие развитию данных патологий. Более 50 % риска развития РА связано с генетическими факторами, и наиболее значимой генетической ассоциацией при РА является SE-кодированный ген HLA-DRB1, который дает более 80 % восприимчивости к повреждению тканей пародонты [7].

## Иммунологические аспекты развития хронического пародонтита

В ротовой полости по некоторым данным находится около 700 микроорганизмов [10]. Микробиологические аспекты патогенеза хронического пародонтита заключаются в колонизации десневых карманов, главным образом, грамотрицательными анаэробными бактериями *Porphyromonas gingivalis* в сочетании с *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и др. В условиях нарушения состава микробиоты в сочетании с эффектами действия определенных иммунных клеток, вышеуказанный компонент реализуется как патологический [7]. *P. Gingivalis* первично локализуется в наддесневой поверхности зуба и поддесневой щели, вызывая разрушение поддерживающих периодонт тканей посредством вырабатываемых ферментов: протеиназы, гемолизина, пептидил-аргинин дезаминазы (PPAD) и реагируя с клеточными компонентами [11]. Данные ферменты и метаболиты (щелочные и кислые фосфатазы, летучие соединения серы — сероводород, метилмеркаптан и диметилсульфид) проявляют цитотоксичность в результате ингибирования фосфолипазы A<sub>2</sub> и синтеза белка. Выраженность воспалительной реакции определяется местной и общей, специфической и неспецифической резистентностью [12]. Микроорганизмы организуются в зубную бляшку через 24-48 часов с момента прекращения чистки зубов. Наддесневая часть зубной бляшки преимущественно представлена грамположительными микроорганизмами, поддесневая — грамотрицательными микроорганизмами. [13]. Антигенная нагрузка, действие токсинов ведут к повышению проницаемости эпителия десневой борозды и гиперсекреции сулькулярной

жидкости, что потенцирует дальнейшее увеличение проницаемости капилляров совместно с эффектами бактерий и лейкотоксинов. Фагоциты выходят в соединительную ткань и десневую жидкость [14].

Поражение пародонта начинается как острое воспаление, характеризующееся увеличением количества нейтрофилов, мигрирующих в десневую щель через эпителий периодонта, которые обладают способностью к биосинтезу хемокинов и цитокинов, обладающих провоспалительными, противовоспалительными и иммунорегуляторными свойствами. Нейтрофилы, высвобождая хемокины, могут индуцировать рекрутирование продуцирующих интерлейкин-17 CD4-позитивных Т-хелперов 17 в очаге инфекции или воспаления. Кроме того, они могут способствовать пролиферации и дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, которые отвечают за выработку антител. Активированные нейтрофилы экспрессируют активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа —  $\beta$  (RANKL), ключевого остеокластогенного цитокина и, тем самым, способствуя резорбции кости остеокластами [15]. Эти последние концепции предполагают, что нейтрофилы могут способствовать развитию пародонтита не только инициируя поражение, но и участвуя в его прогрессировании [15].

Макрофаги являются важным источником провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли (TNF), матриксных металлопротеиназ (MMP) и простагландина E<sub>2</sub> [16], играющих важную роль в развитии воспаления. Кроме того, отмечается их повышение в десневой ткани и в десневой щелевой жидкости у пациентов с хроническим пародонтитом [17].

Согласно современным представлениям, хронизации воспалительного процесса, в первую очередь, способствует гиперпродукция клетками факторов неспецифической защиты организма: провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, TNF) в ответ на действие патогенных микроорганизмов [18].

Вследствие хемотаксического действия провоспалительных медиаторов происходит инфильтрация тканей пародонта нейтрофилами и макрофагами. Их последующая секреторная дегрануляция приводит к высвобождению матриксных металлопротеиназ (MMP), которым отводится значительная роль в развитии и поддержании хронического воспаления [19]. MMP представляют собой Zn<sup>2+</sup> и Ca<sup>2+</sup>-зависимые эндопептидазы, являющиеся ферментами катаболизма большинства белков внеклеточного матрикса. Коллагеназа-1 (MMP-1) отвечает за расщепление коллагена I типа, продуцируется в основном фибробластами, а также такими клетками, как макрофаги, моноциты, остеобласты, эндотелиальные клетки, хондробласты. В ряде исследований обнаруживалось повышение уровней MMP-8 и MMP-9 в тканях пародонта [20]. MMP-8 (коллагеназа-2) играет ведущую роль в конечных стадиях развития хронического пародонтита и ремоделирования тканей пародонта. Она секретируется преимущественно нейтрофилами и их

предшественниками, а также фибробластами, моноцитами, макрофагами, плазмócитами, дифференцированными гранулоцитами [19]. Следует отметить, что повышенное содержание MMP-8 (до 65 нг/мл) в десневой жидкости было обнаружено у пациентов с тяжёлым течением хронического пародонтита, а также с нелечеными формами агрессивных типов [21]. Некоторыми авторами было установлено, что IL-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли (TNF) способствуют избыточной выработке MMP-9 (коллагеназа-4), которая стимулирует повышение проницаемости, нарушение структуры тканей зуба и возникновение кариеса [22].

Существенную роль в деструктивных процессах пародонта играют генерация лимфоцитами провоспалительных цитокинов и непосредственное действие ферментов бактериальных клеток на структуры коллагена [18].

В этиопатогенезе хронического пародонтита отводится значительная роль процессам свободнорадикального окисления [23]. Вследствие чрезмерного воспалительного ответа на бактериальный налет происходит разрушение тканей, что влечет за собой увеличение генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами [24]. Цитотоксическое действие АФК реализуется в перекисном окислении липидных структур как мембран клеток, так и межклеточного матрикса. Перекисное окисление АФК нарушает физико-химические свойства белков, что ведет к проявлению окислительной деструкции и агрегации белка. Нарушение функций белков как компонентов транспортных и ферментных систем клетки приводит к нарушению постоянства внутренней среды [25]. Кроме того, АФК способны вызывать деполимеризацию внеклеточного матрикса (в частности, гликозаминогликанов) и ферментов (в частности MMP) [26].

Отсутствие контроля реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) вызывает не только нарушение обменных процессов, но также способствует возникновению структурных изменений в тканях и подавлению защитных механизмов организма [25]. По некоторым данным, в результате активации ПОЛ происходит деструкция промежуточного эпителия, пародонтальных тканей, приводящая к формированию патологической подвижности зубов. Кроме этого, вследствие активации процессов свободнорадикального окисления, происходит нарушение процессов регенерации, формирование пародонтальных карманов и костной резорбции [26].

При пародонтите снижается активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты организма: каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, цитохромоксидазы. Наблюдается повышение сульфгидрильных групп, что указывает на распад протеинов. Кроме того, на активацию процессов свободнорадикального окисления указывает то, что в десневой жидкости происходит увеличение содержания активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, которые являются основным продуктом свободнорадикального перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот [27].

## Патогенетическая взаимосвязь хронического пародонтита с ревматоидным артритом

Единство общепатологических процессов в прогрессировании пародонтита и ревматоидного артрита — содружественность действия клеточного и гуморального иммунитета посредством цитокиновой регуляции (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, TNF), роль ПОЛ в деструкции коллагеновых структур, внеклеточного матрикса поддесневых пространств, а также преимущественной активации остеокластов, подтверждают вероятность взаимообусловленности и взаимопотенцирования данных патологических состояний [28].

Воздействие определенных факторов окружающей среды, например, курения, генетического фона (HLA-DRB1-SE), кишечного микробиома, инфекции *P. gingivalis*, а в последнее время и *A. actinomycetemcomitans* (микробный дисбиоз), приводит к локальным изменениям белков за счет цитруллинирования [28, 29].

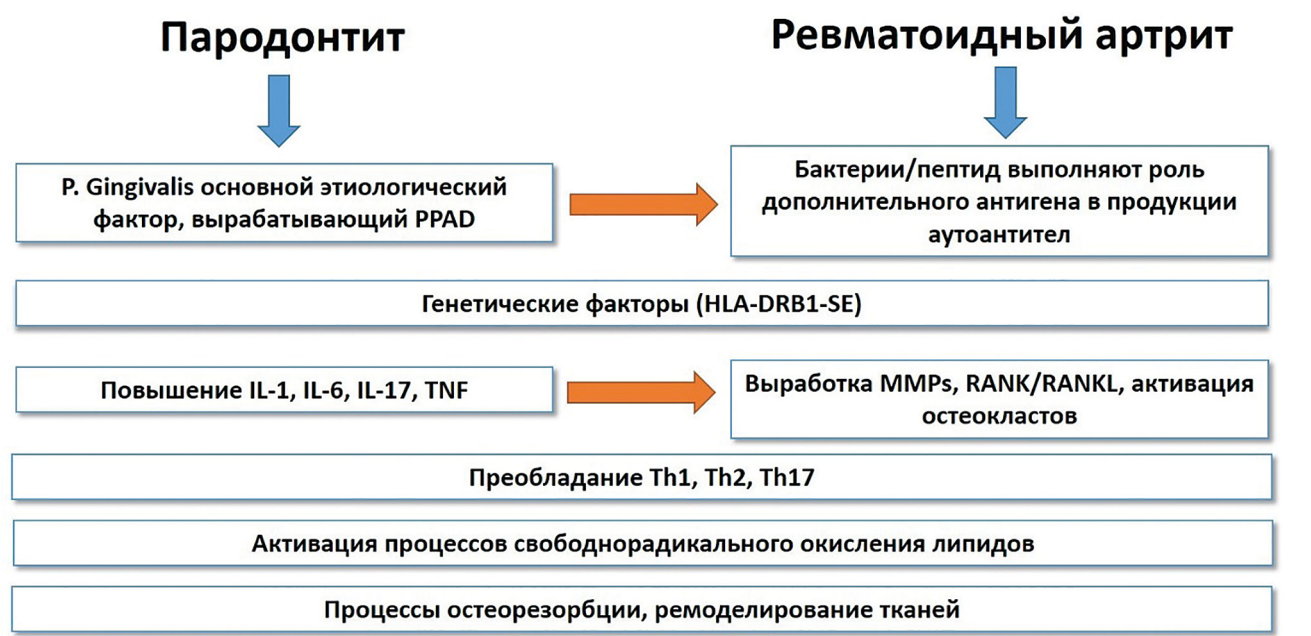
В частности, инфекция *P. Gingivalis* вызывает активацию протеаз и пептидил-аргининдеаминазы (PPAD), которая генерирует цитруллинированные белки путём посттранскрипционного удаления у белков (кератина, феларгина, коллагена, фибрина) гуанидиновой группы терминального аргинина и запускает синтез антител к цитруллинированным белкам (АСРА), которые представлены антителами к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) и рядом других антител [30, 31].

Следствием нарушения толерантности к цитруллинированным белкам является запуск активации иммунокомпетентных клеток (дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), что провоцирует последующую продукцию провоспалительных цитокинов и, как следствие, активацию Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Th17 клеток. Их стимуляция приводит к выработке интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-2, IL-17, IL-21, TNF, приводящие к активации В-лимфоцитов, которые в последующем трансформируются в плазматические клетки, отвечающие за продукцию аутоантител IgG изотипа [32]. Таким образом, полученный сигнал против цитруллинированных эпитопов в суставах приводит к усилению экспрессии ревматоидного фактора (RF) и антител к цитруллинированным пептидам, которые способствуют формированию иммунных комплексов. Образующиеся иммунные комплексы фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами синовиальной оболочки, что приводит к повреждению нейтрофилов, высвобождению лизосомальных ферментов, гистамина, серотонина, кининов, простагландинов, лейкотриенов и развитию экссудативно-пролиферативных изменений синови и хряща. Повреждение иммунными комплексами тканей сустава ведет к дальнейшему аутоантителообразованию и способствует хронизации воспалительного процесса [7].



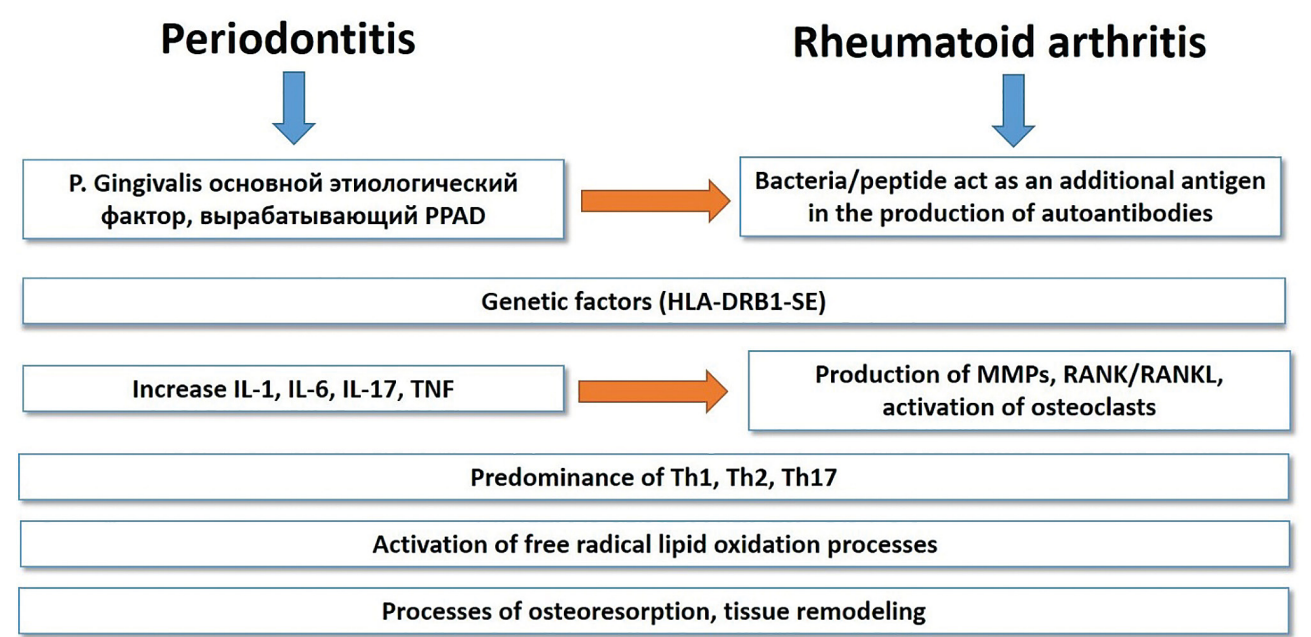
Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-17) приводит к повышенной выработке RANKL. Кроме того, TNF способен связываться с TNF-рецептором 1-го типа на поверхности остеокластов, стимулируя тем самым остеокластогенез [33].

Обращает внимание, что *A. actinomycetemcomitans* приводит к гиперцитруллинированию нейтрофилов и к активации ферментов цитруллина, которые также участвуют в нарушении иммунной толерантности к молекулам хозяина. Эти иммунные комплексы



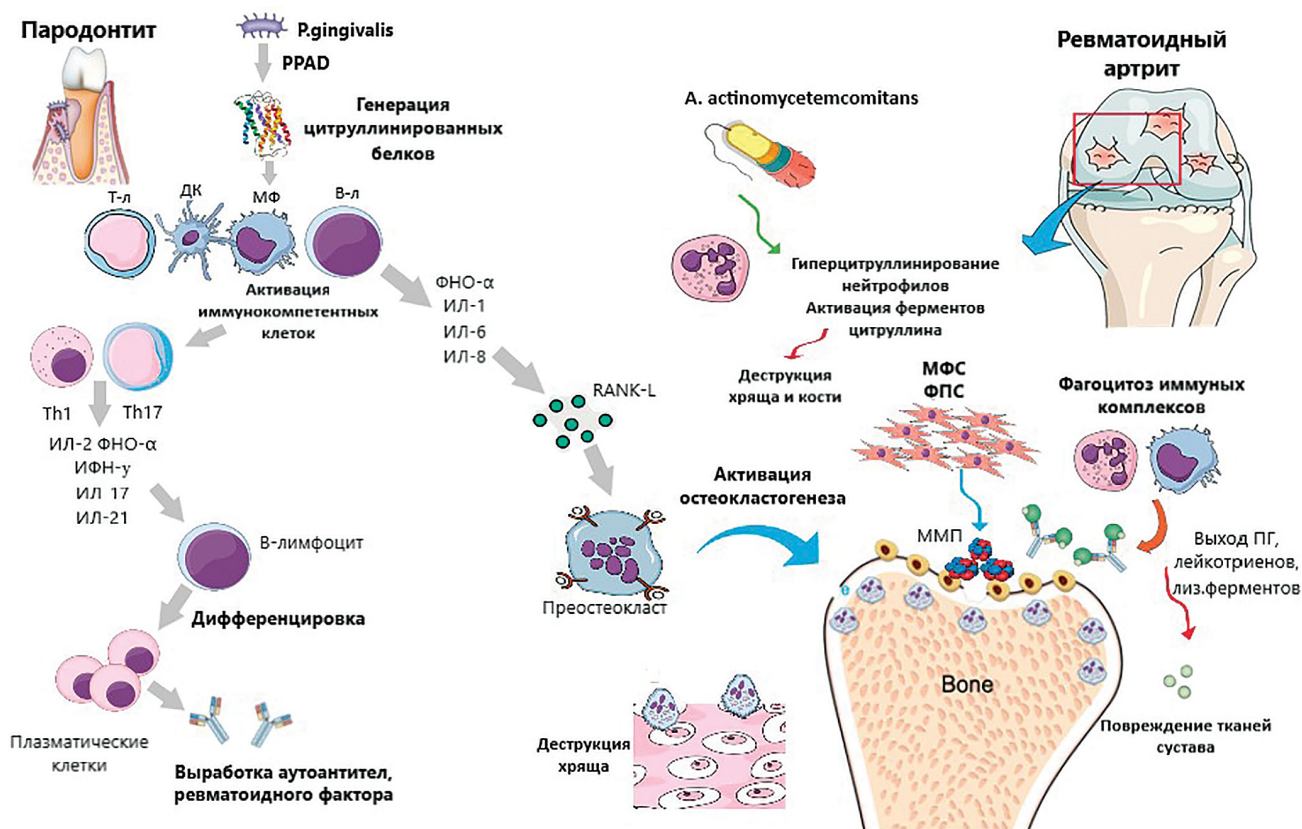
**Рисунок 1.** Основные факторы формирования хронического генерализованного пародонтита и ревматоидного артрита [7]

**Примечания.** PPAD — пептидил-аргинин дезаминаза; Th1 — Т-хелпер 1 типа; Th2 — Т-хелпер 2 типа; Th17 — Т-хелпер 17 типа; IL-1 — интерлейкин-1; IL-6 — интерлейкин-6; TNF — фактор некроза опухоли; IL-17 — интерлейкин-17; RANK-L — активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа-β; MMP — матриксные металлопротеиназы.



**Figure 1.** The main factors of the formation of chronic generalized periodontitis and rheumatoid arthritis [7]

**Notes.** PPAD –peptidyl-arginine deiminase; Th1 — T-helper cell type 1; Th2 — T-helper cell type 2; Th17 — T-helper cell type 17; IL-1 — interleukin-1; IL-6 — interleukin-6; TNF — tumor necrosis factor; IL-17 — interleukin-17; RANK-L — receptor activator of nuclear factor kappa-β; MMP — matrix metalloproteinase.



**Рисунок 2.** Патогенетическая связь хронического генерализованного пародонтита и ревматоидного полиартрита [7]

**Примечания.** PPAD — пептидил-аргинин дезаминаза; T-1 — Т-лимфоцит; ДК — дендритная клетка; МФ — макрофаг; В-1 — В-лимфоцит; Th1 — Т-хелпер 1 типа; Th17 — Т-хелпер 17 типа; ИЛ-1 — интерлейкин-1; ИЛ-2 — интерлейкин-2; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-8 — интерлейкин-8; TNF — фактор некроза опухоли; ИЛ-17 — интерлейкин-17; ИЛ-21 — интерлейкин-21; RANK-L — активатор мембраносвязанного рецептора ядерного фактора каппа-β; МФС — макрофагоподобные синовиоциты; ФПС — фибробластоподобные синовиоциты; MMP — матриксные металлопротеиназы; ПГ — простагландины

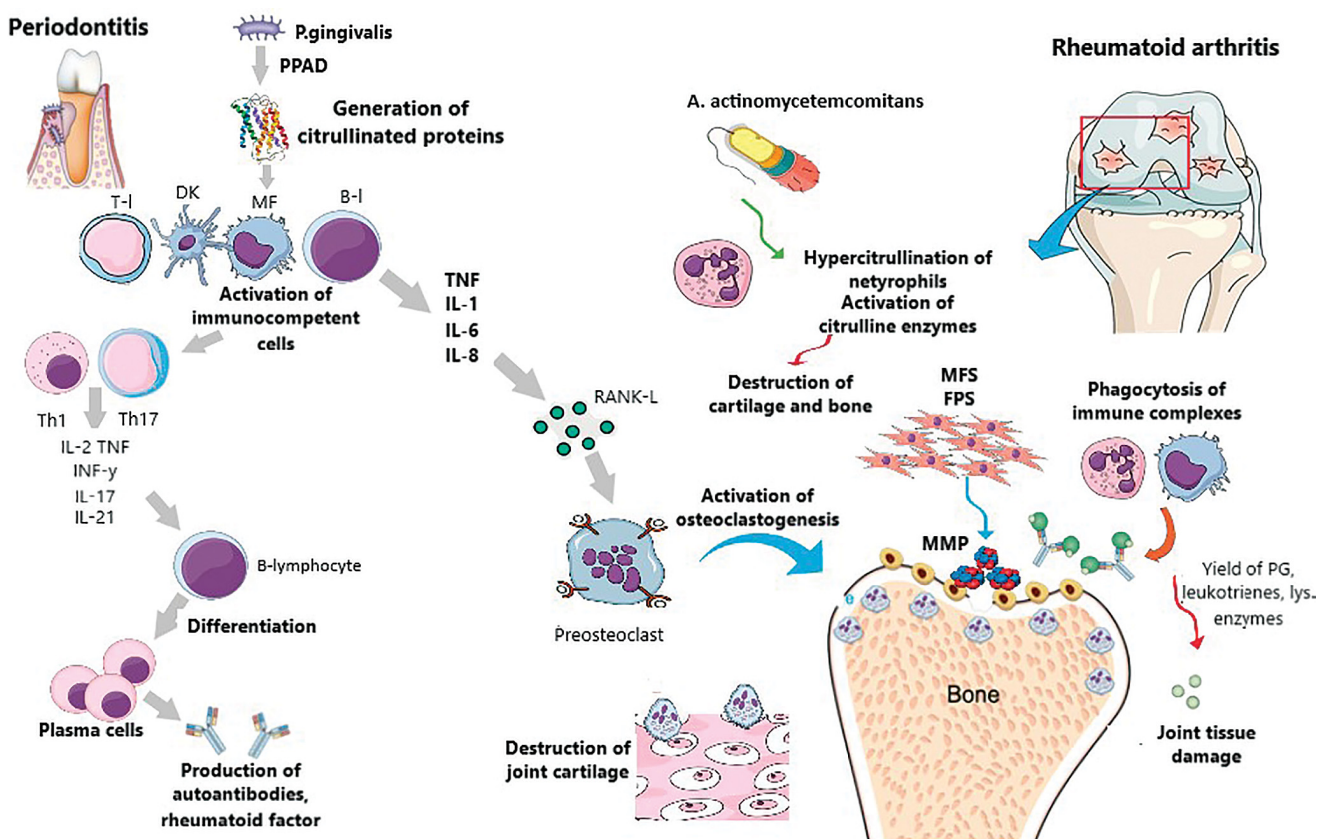
усиливают развитие воспалительного процесса, что может усугубить течение ревматоидного артрита. Кроме того, аутоантитела, могут способствовать воспалительному процессу, напрямую активируя остеокласты, путем взаимодействия их с цитруллинированным виментином, экспрессирующимся на мембране предшественников остеокластов и приводя, таким образом, к повреждению костей и хрящей (Рис. 1) [7].

Также необходимо отметить активацию тучных клеток, осуществляющих секрецию гепарина и серотонина. Это приводит к развитию экссудативно-пролиферативного воспаления синовиальной оболочки суставов (синовит), который характеризуется формированием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, развитием неоангиогенеза, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов с образованием агрессивной ткани — паннуса. [33, 34]. При синовите происходит изменение клеточной структуры синовиальной оболочки, за счет увеличения количества макрофагоподобных (МФС) и фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС). МФС продуцируют хемокины и факторы роста, что приводит к активации локальных ФПС, экспрессирующих IL-6, простаноиды, MMP и хронизации синовита [35].

Таким образом, цитруллинирование белков может представлять собой биологический механизм, способствующий усилению взаимных влияний между ревматоидным артритом и хроническим пародонтитом.

Wagner et al. (2015) предложили модель «двух ударов» влияния хронического пародонтита на ревматоидный артрит: первый «удар» инициируется увеличением распространенности PAD-продуцирующего *P. gingivalis* в микроокружении пародонта, что приводит к увеличению локальной цитруллинации пептидов и генерации антител к цитруллинированным белкам. Второй «удар» представлен перекрестной реактивностью генерируемых пародонтом АСРА к антигенам, присутствующим в микроокружении сустава, что еще больше усугубляет хроническое аутоиммунное воспаление, вызываемое ревматоидным артритом [36].

Кроме того, при хроническом пародонтите и ревматоидном артрите имеются сходные генетические факторы, способствующие развитию данных патологий. Вполне возможно, что некоторые общие генетические нарушения связаны с повышенной восприимчивостью к этим заболеваниям. Одним из потенциальных генетических механизмов, связывающих ревматоидный артрит и хронический пародонтит, является



**Figure 2.** Pathogenetic connection of chronic generalized periodontitis and rheumatoid polyarthritis [7]

Notes. PPAD – peptidyl-arginine deiminase; T-1 – T-lymphocyte; DK – Dendritic cell; MF – macrophage; B-1 – B-lymphocyte; Th1 – T-helper cell type 1; Th17 – T-helper cell type 17; IL-1 – interleukin-1; IL-2 – interleukin-2; IL-6 – interleukin-6; IL-8 – interleukin-8; TNF – tumor necrosis factor; IL-17 – interleukin-17; IL-21 – interleukin-21; RANK-L – receptor activator of nuclear factor kappa-β; MFS – macrophage-like synoviocytes; FLS – fibroblast-like synoviocytes; MMP – matrix metalloproteinase; PG – prostaglandins

общий эпитоп (SE)-кодирующий аллель HLA-DRB1 [37]. Аллели HLA-DRB1, кодирующие бета-цепь главного комплекса гистосовместимости класса II, могут связывать цитруллинированные пептиды, что, возможно, повышает иммуногенность аутоантигенных цитруллинированных пептидов артрита [38, 39].

Таким образом, растущий объем экспериментальных и клинических исследований, несомненно, показал, что существует сильная связь между ревматоидным артритом и хроническим пародонтитом (Рис 2) [7].

## Заключение

Исходя из представленных обобщенных исследований, можно с достаточной обоснованностью предположить патогенетическую связь между механизмами прогрессирования хронического пародонтита и ревматоидного артрита.

Корреляция между обоими заболеваниями подтверждается высокой частотой сочетания обеих патологий в популяции, наличием общего эпитопа (SE)-кодирующего аллель HLA-DRB1, образованием перекрестно-реагирующих антител, обуславливающих сочетанное действие аутоиммунных и воспали-

тельных процессов, приводящих к системным эффектам цитокинов на организменном уровне, что объясняет повышение риска возникновения данной патологии при хронизации пародонтита.

Связь ревматоидного артрита с хроническим пародонтитом обусловлена инфицированием тканей пародонта *P. Gingivalis*, приводящей к активации протеаз, PPAD и генерации цитруллинированных белков, нарушение толерантности к которым ведет к активации иммунокомпетентных клеток. Такая активация реакций аутоагрессии является определяющей в процессе формирования ревматоидного артрита при хронизации пародонтита. Ряд провоспалительных цитокинов (TNF, IL-1, IL-6, IL-17) приводят к повышенной выработке RANK-L и стимулируют остеокластогенез, индуцируя резорбцию костной ткани.

Дальнейшее изучение взаимовлияния данных патологий позволит разработать новые способы диагностики и лечения данных нозологий, предупреждая их прогрессирование уже на ранних этапах формирования. Контроль за гигиеной полости рта, своевременное выявление начальных стадий развития пародонтита позволяют предупредить возможное возникновение ревматоидного артрита у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к данной



патологии. Имеющиеся подтверждения наличия системного воспаления позволяют с достаточной обоснованностью внедрить в алгоритмы лечения данных заболеваний применение генно-инженерных биологических препаратов. Выявление тесных взаимосвязей будет способствовать разработке и созданию лекарственных препаратов, воздействующих одновременно и на РА, и на хронический пародонтит. Обобщённые научные данные указывают на необходимость тесного взаимодействия стоматологов и ревматологов, а также проведения скринингового иммунологического обследования лиц с хроническим пародонтитом, особенно раннего трудоспособного возраста, с целью профилактики формирования или уменьшения прогрессирования ревматоидного артрита.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Порядин Г.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи

**Захватов А.Н.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>): разработка концепции и дизайна, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи.

**Паршина А.Ю.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-1132>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи.

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Poryadin G.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2010-3296>): conception and design; collection, analysis and interpretation of the data, edit of the submitted article, approval of the final version of the submitted article.

**Zakhvatov A.N.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1433-0337>): conception and design; collection, analysis and interpretation of the data, edit of the submitted article, approval of the final version of the submitted article.

**Parshina A.Yu.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-1132>): collection, analysis and interpretation of data, writing and editing of the text of the submitted article, approval of the final version of the submitted article.

### Список литературы/ References:

1. Tibúrcio-Machado CS, Michelon C, Zanatta FB, et al. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2021; 54(5):712-735. doi: 10.1111/iej.13467.
2. Jakovljevic A, Nikolic N, Jacimovic J, et al. Prevalence of Apical Periodontitis and Conventional Nonsurgical Root Canal Treatment in General Adult Population: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Cross-sectional Studies Published between 2012 and 2020. *J Endod*. 2020; 46(10):1371-1386. doi: 10.1016/j.joen.2020.07.007.
3. Блашкова С.Л., Мартыанова М.В. Роль средств гигиены в предупреждении кариеса и заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. *Российская стоматология*. 2016; 9(4):51-53. doi:10.17116/rosstomat20169451-53
4. Blashkova S L, Martyanova M V. The role of preventive hygiene in the prevention of caries and periodontal disease in young age. *Russian Stomatology*. 2016;9(4):51-53. doi:10.17116/rosstomat20169451-53
5. G.A. Roth, M. Cunningham, A. Afshin et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018; 392(10159):1736-1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32833-2.
6. Зорина О.А., Аймадинова Н.К., Борискина О.А., и др. Основные изменения нормальной микрофлоры пародонта при хроническом генерализованном пародонтите, выявленные с помощью метагеномного секвенирования. *Российская стоматология*. 2017; 10(2):41-48. doi: 10.17116/rosstomat201710241-48.
7. Zorina OA, Aymadinova NK, Boriskina OA, et al. Major changes in the normal periodontal microbiome associated with chronic generalized periodontitis as detected by metagenomic sequencing. *Russian Stomatology*. 2017; 10(2):41-48. doi: 10.17116/rosstomat201710241-48. [In Russian]
8. Madianos, P.N., Bobetsis, Y.A., Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013; 40(14): 170-180. doi: 10.1111/jcpe.12082.
9. de Molon RS, Rossa C Jr, Thurlings RM, et al. Linkage of periodontitis and rheumatoid arthritis: current evidence and potential biological interactions. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(18):4541-4586. doi:10.3390/ijms20184541.
10. P. Bender, W.B. Bürgin, A. Sculean et al. Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis — a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2017; 21(1):33-42. doi: 10.1007/s00784-016-1938-5.
11. Esberg A, Johansson L, Johansson I, Dahlqvist SR. Oral Microbiota Identifies Patients in Early Onset Rheumatoid Arthritis. *Microorganisms*. 2021; 9:1657. doi: 10.3390/microorganisms9081657.
12. Lundmark A, Hu YOO, Huss M, et al. Identification of Salivary Microbiota and Its Association With Host Inflammatory Mediators in Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 21(9):216. doi: 10.3389/fcimb.2019.00216.
13. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A et al. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(9):821–833. doi: 10.1007/s10654-020-00648-x.
14. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000*. 2020; 83(1):154–174. doi: 10.1111/prd.12294.
15. Bilyi A.K., Antypenko L.M., Ivchuk V.V., et al. I2-heteroaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-5(6 H)-thiones and their S-substituted derivatives: Synthesis, spectroscopic data, and biological activity. *ChemPlusChem*. 2015; 80(6): 980-989. doi: 10.1002/cplu.201500051.
16. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020; 83(1):14–25. doi: 10.1111/prd.12296.
17. Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: The good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontology 2000*. 2017; 75(1): 116-151. doi: 10.1111/prd.12181.



16. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, et al. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2014; 64(1):57-80. doi: 10.1111/prd.12002.
17. Kang W, Hu Z, Ge S. Healthy and Inflamed Gingival Fibroblasts Differ in Their Inflammatory Response to *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2016; 39(5):1842-1852. doi: 10.1007/s10753-016-0421-4.
18. Huang, N., Dong, H., Luo, Y., et al. Th17 Cells in Periodontitis and Its Regulation by A20. *Frontiers in immunology*. 2021; 12:125-137. doi: 10.3389/fimmu.2021.742925.
19. Zhang Y., Li X. Lipopolysaccharide-regulated production of bone sialoprotein and interleukin-8 in human periodontal ligament fibroblasts: the role of toll-like receptors 2 and 4 and the MAPK pathway. *Journal of periodontal research*. 2015; 50(2):141-151. doi: 10.1111/jre.12193.
20. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2019; 2: 3-16. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamic*. 2019; 2: 3-16. doi: 10.24411/2587-7836-2019-10040 [InRussian].
21. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю. и др. Клинико-диагностические характеристики слюварных матриксных металлопротеиназ как потенциальных биомаркеров при хроническом пародонтите. *Лабораторная служба*. 2020; 9(4): 54-58. doi: 10.17116/labs2020904154. Bazarny V.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., et al. Clinical and diagnostic characteristics of salivary matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic periodontitis. *Laboratory service*. 2020; 9(4): 54-58. doi: 10.17116/labs2020904154 [In Russian].
22. Leone A., Uzzo M.L., Rappa F., et al. Immunohistochemical expression of apoptotic factors, cytokeratins, and metalloproteinase-9 in periapical and epithelialized gingival lesions. *FoliaHistochemCytobiol*. 2012; 50(4): 497-503. doi: 10.5603/FHC.2012.0070.
23. Савельева Н.Н. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести, сочетающегося с паразитозами. *JournalofEducation, HealthandSport*. 2015; 5(12): 465-476. doi: 10.5281/zenodo.35707. Savel'eva N.N. The state of the lipid peroxidation system and antioxidant protection in patients with chronic generalized periodontitis I-II severity, combined with parasitosis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015; 5(12): 465-476. doi: 10.5281/zenodo.35707 [In Russian].
24. Callaway D.A. Jiang J.X. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2015; 33(4): 359-370. doi: 10.1007/s00774-015-0656-4.
25. Almubarak A, Tanagala KKK, Papapanou PN, et al. Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front Immunol*. 2020; 11: 330. doi:10.3389/fimmu.2020.00330.
26. Fang C, Wu L, Zhao MJ, et al. Periodontitis Exacerbates Benign Prostatic Hyperplasia through Regulation of Oxidative Stress and Inflammation. *OxidMedCellLongev*. 2021; 2021: 2094665. doi:10.1155/2021/2094665.
27. Кондюрова Е.В., Прытков В.А., Власов А.П., и др. Метаболические нарушения при хроническом генерализованном пародонтите. *Российский стоматологический журнал*. 2016; 20(5): 251-256. doi: 10.18821/1728-28022016;20(5):251-256.
- Kondjurova E.V., Prytkov V.A., Vlasov A.P., et al. Metabolic disorders in chronic generalized periodontitis. *Russian Journal of Dentistry*. 2016; 20(5): 251-256. doi: 10.18821/1728-28022016;20(5):251-256 [In Russian].
28. Perricone C, Ceccarelli F, Saccucci M, et al. *Porphyromonas gingivalis* and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31(5):517-524. doi:10.1097/BOR.0000000000000638.
29. Engstrom, M., Eriksson, K., Lee, L., et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of Translational Medicine*. 2018; 16(1): 214-240. doi:10.1186/s12967-018-1588-2.
30. Poulsen TBG, Damgaard D, Jørgensen MM, et al. Identification of potential autoantigens in anti-CCP-positive and anti-CCP-negative rheumatoid arthritis using citrulline-specific protein arrays. *Sci Rep*. 2021;11(1):17300. doi:10.1038/s41598-021-96675-z.
31. Konig, M.F., Abusleme, L., Reinholdt, J, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Science translational medicine*. 2016; 8(369): 176-369. doi: 10.1126/scitranslmed.aaj1921.
32. Bettner LF, Peterson RA, Bergstedt DT, et al. Combinations of anticyclic citrullinated protein antibody, rheumatoid factor, and serum calprotectin positivity are associated with the diagnosis of rheumatoid arthritis within 3 years. *ACR Open Rheumatol*. 2021; 3(10): 684-689. doi:10.1002/acr2.11309
33. Захватов А.Н., Козлов С.А., Аткина Н.А. и др. Динамика уровня цитокинов при экспериментальном посттравматическом артрите. *Медицинская иммунология*. 2016; 18(1): 91-96. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-91-96. Zahvatov A.N., Kozlov S.A., Atkina N.A., et al. Time course of cytokine levels in experimental posttraumatic arthritis. *Medical Immunology (Russia)*. 2016; 18(1): 91-96. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-91-96 [In Russian].
34. B McInnes, Georg Schett. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017; 389(10086): 2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
35. Михайлова А.С., Лесняк О.М. Регуляторы роста паннуса при ревматоидном артрите, являющиеся потенциальными мишенями биологической терапии. *Современная ревматология*. 2018; 12(1): 55-59. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-55-59. Mikhaylova A.S., Lesnyak O.M. Pannus growth regulators as potential targets for biological therapy in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12(1): 55-59. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-55-59 [In Russian].
36. Wagner CA, Sokolove J, Lahey LJ, et al. Identification of anticitrullinated protein antibody reactivities in a subset of anti-CCP-negative rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1 'shared epitope' alleles. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(3):579-586. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203915.
37. Varshney S, Sharma M, Kapoor S et al. Association between rheumatoid arthritis and periodontitis in an adult population — A cross sectional study. *J Clin Exp Dent*. 2021; 13(10):980-986. doi:10.4317/jced.57562.
38. Choi YY, Lee KH. Periodontitis as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: a Matched-Cohort Study. *Int Dent J*. 2021; 71(6): 516-521. doi:10.1016/j.identj.2021.01.006.
39. Machado, Pedro M. Measurements, composite scores and the art of 'cutting-off'. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016; 75(5): 787-790. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208274.