

9. Ruyter I.E., Svendsen S.A. Remaining methacrylate groups in composite restorative materials. Acta Odontol Scand. 1978;36:75-82.

10. Mandra Ju.V., Ivashov A.S., Zajcev D.V. Study of samples of composite material of increased conversion after fracture under compression and bending according to scanning electron microscopy. Problemy stomatologii. 2014;5:18-19.

11. Peutzfeldt A., Asmussen E. Investigations on polymer structure of dental resinous materials. Trans Acad Dent Mater. 2004;18:81-104.

12. Udod A.A. Experimental substantiation of the choice of the method of polymerization of photocomposite materials. Vestnik stomatologii. 2007;6:31-36.

The article was submitted to the editorial office 13.08.18



УДК 616.314.17-008.1+616.72-002

**О.А. Глазунов, д.мед.н, Д.В. Фесенко**

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В последние годы представлены эпидемиологические и патогенетические взаимоотношения между заболеваниями пародонта и ревматоидным артритом. Установлено, что пациенты с многолетним активным ревматоидным артритом имеют значительно увеличенную частоту пародонтита в сравнении со здоровыми людьми. Высокопатогенные бактерии полости рта могут поддерживать хроническую бактериемия, которая может повреждать суставы и эндокард. Возникновение пародонтита и ревматоидного артрита может быть вызвано как врожденными, так и приобретенными факторами, что может увеличить вероятность развития и прогрессирование заболевания. Наличие системного воспалительного заболевания может способствовать как возникновению, так и прогрессированию пародонтита. Для клинических исследований необходимо создать сеть сотрудничества стоматологов и ревматологов.

**Ключевые слова:** пародонтит, ревматоидный артрит.

**О.А. Глазунов, Д.В. Фесенко**

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПАРОДОНТА ТА РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

В останні роки представлені епідеміологічні та патогенетичні взаємовідносини між захворюваннями

пародонта та ревматоїдним артритом. Встановлено, що пацієнти з багаторічним активним ревматоїдним артритом мають значно збільшену частоту пародонтиту в порівнянні зі здоровими людьми. Высокопатогенні бактерії порожнини рота можуть підтримувати хронічну бактериємію, яка може пошкоджувати суглоби і ендокард. Виникнення пародонтиту і ревматоїдного артриту може бути викликано як вродженими, так і набутими факторами, що може збільшити ймовірність розвитку і прогресування захворювання. Наявність системного запального захворювання може сприяти як виникненню, так і прогресуванню пародонтиту. Для клінічних досліджень необхідно створити мережу співпраці стоматологів і ревматологів.

**Ключові слова:** пародонти, ревматоїдний артрит.

**О. А. Glazunov, D. V. Fesenko**

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"

### MODERN VIEWS ON THE INTERRELATION BETWEEN PERIODONTITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

#### ABSTRACT

Chronic, plaque-associated inflammation of the periodontium is the most common oral disease. Periodontitis is characterized by the inflammatory destruction of the periodontal attachment and alveolar bone, and its clinical appearance can be influenced by congenital as well as acquired factors. The existence of a rheumatic or other inflammatory systemic disease may promote periodontitis in both its emergence and progress. However, there is evidence that periodontitis maintains systemic diseases. Nevertheless, many mechanisms in the pathogenesis have not yet been examined sufficiently, so that a final explanatory model is still under discussion, and we hereby present arguments in favor of this. In this review, we also discuss in detail the fact that oral bacterial infections and inflammation seem to be linked directly to the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. There are findings that support the hypothesis that oral infections play a role in rheumatoid arthritis pathogenesis. Of special importance are the impact of periodontal pathogens, such as *Porphyromonas gingivalis* on citrullination, and the association of periodontitis in rheumatoid arthritis patients with seropositivity toward rheumatoid factor and the anti-cyclic citrullinated peptide antibody.

**Key words:** periodontitis, rheumatoid arthritis

**Введение.** Среди стоматологических болезней как у лиц молодого, так и зрелого возраста, одно из ведущих мест занимает генерализованный пародонтит, который нередко характеризу-

ется быстрым прогрессирующим течением и торпидностью к проводимой традиционной комплексной терапии. Ранее установлена этиологическая и патогенетическая роль ПД в заболеваниях сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярных заболеваниях, диабете. Кроме того, поражения в полости рта являются показателями прогрессирования заболевания, а полость рта является «зеркалом» общего состояния здоровья [1]. В последние годы представлены значительные эпидемиологические и патогенетические взаимоотношения между заболеваниями пародонта и ревматическими заболеваниями, особенно ревматоидным артритом (РА) [2, 3].

**Патогенез заболеваний пародонта.** Хроническое воспаление пародонта, связанное с зубным налетом, является одним из наиболее распространенных заболеваний полости рта (80-90%) [1], заключается в разрушении мягких и твердых тканей пародонта, что приводит в конечном счете к потере зубов [1]. Как правило, развитию ПД предшествует гингивит – воспаление маргинального пародонта. Однако, не всегда гингивит развивается далее в ПД. Количество и вирулентность микроорганизмов, факторы резистентности организма (факторы риска и иммунный статус) имеют решающее значение для прогрессирования разрушения пародонта. [1, 2, 4, 5]. Помимо подробных представлений о микробиологических, молекулярных и клеточных механизмах, которые определяют силу и баланс клеточного и гуморального ответа в тканях, стало очевидно, что, прежде всего, эндогенная пародонтальная микрофлора ответственна за начало и прогрессирование заболевания.

ПД следует понимать как оппортунистическую инфекцию [1, 3]. Она приводит непосредственно к травме тканей пародонта или провоцирует ауторазрушающие воспалительные реакции, в зависимости от патогенности агентов или эффективности иммунной защиты. В частности, грамотрицательные анаэробные бактерии, которые образуют биопленку на поверхность зуба, инициируют этот процесс разрушения тканей [1, 4]. Среди сложной и не до конца изученной микрофлоры, около 20 видов бактерий, которые живут в поддесневом пространстве были определены как пародонтопатогены. Лучше всех изучены следующие представители пародонтопатогенов: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и *Aggregati bacter actinomycetem-comitans* [6-8].

В пародонтальном кармане возникает состояние, при котором пародонтопатогены образуют пленкообразную колонию путем присоединения и агрегации [7,8]. Через несколько часов резидентные микроорганизмы - большая часть из

которых являются грамположительными, образуют пелликулу, которая располагается в течение нескольких минут до нескольких часов до тщательной механической очистки зубов. Благодаря особенностям строения клеточной оболочки грамотрицательные бактерии могут присоединяться к этим микроорганизмам [6]. Развивается комплексная и чрезвычайно устойчивая биопленка с решающим эволюционным преимуществом для бактерий. Они могут взаимодействовать метаболически [8], и, благодаря поддесневому расположению, защищены от иммунологических защитных механизмов хозяина, а также антибиотиков. Как результат, происходит повышение бактериальной патогенности [8]. Непрерывная стимуляция бактериями приводит к травме десны, разрушает местную иммунную систему и активизирует остеокласты в ткани, что ведет к прогрессированию ПД [9].

Помимо способности образовывать биопленку, синтез токсичных веществ является одним из наиболее важных характеристик пародонтопатогенов. Ферменты имеют прямой разрушающий эффект на ткани (нейтральные фосфатазы и коллагеназы). Лейкотоксины и вещества, расщепляющие иммуноглобулины ускользают от защитных механизмов [10]. Более того, щелочные и кислотные фосфатазы, стимулирующие остеокласты, косвенно ведут к потере зубодесневого прикрепления. Липополисахариды (ЛПС) и протеогликаны, которые являются частью клеточной стенки грамотрицательных бактерий, играют ключевую роль в активации иммунной системы. Вызывая высвобождение цитокинов, впоследствии ведут к резорбции альвеолярной кости.

Патогенетическая модель основного пути предполагает простой принцип причинно-следственной связи и позволяет дифференцированный взгляд на процессы развития ПД. Согласно этой модели, существуют две фазы [11].

Постоянное иммунологическое взаимодействие между пародонтопатогенами и клетками иммунной системы происходит благодаря соединительному эпителию, который крепится к поверхности зуба [10]. Бактерии выделяют метаболиты и токсины, тем самым активируют иммунную систему. ЛПС являются одним из сильнейших активаторов иммунологических воспалительных процессов [10,12]. Наряду с интегрином ICAM-1или CD54 (молекула межклеточной адгезии-1, intercellular adhesion molecule-1), в процесс вовлечены многочисленные провоспалительные и воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1-бета (IL-1β), а также IL-6, IL-8, IL-1, и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) [13]. Установлено, что нейтрофильные грануло-

циты попадают в эндотелий очага воспаления путем лейкодиapedеза [10]. Таким образом фагоцитируются патогенные бактерии, опсонизированные факторами комплемента (C3b и C4b) и иммуноглобулины (IgG1 и IgG2) [14]. Этот ранний воспалительный ответ на биопленку обусловлен полиморфноядерными лейкоцитами (ПЯЛ), которые имеют модулирующий эффект на Т- и В-лимфоциты, активно проникающие в ткань [15]. Повышенная секреция десневой жидкости приводит к вымыванию провоспалительных медиаторов и выходу воспалительных клеток из ткани. Вместе с иммуноглобулинами, ПЯЛ образуют эффективную защиту против патогенных микроорганизмов [11]. Если микробная атака успешна и достаточно насыщена на этой первой стадии, воспаление – согласно модели основного пути - ограничивается маргинальным пародонтом (приводя к гингивиту) [11]. Вторая фаза иммунного ответа активируется, если описанные защитные механизмы недостаточны.

Настоящие данные показывают, что ПД развивается предпочтительно у людей с аномальной воспалительной иммунной реакцией на микробную бляшку. Моноциты и/или макрофаги активизируются как неспецифический иммунный ответ [16]. Гистологически длительно текущее воспаление проявляется в преобразовании соединительного эпителия в так называемый карманый эпителий, который характеризуется повышенной пролиферацией в базальном слое и повышенной проницаемостью для больших молекул. В следствие стимуляции CD14-рецепторов комплексом ЛПС макрофаги выделяют простагландин E2 (PGE2) и провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , которые запускают резорбцию альвеолярной кости. Матричные металлопротеиназы (MMP) участвуют в разрушении внеклеточного пространства [12, 13]. Более того, вторичные воспалительные медиаторы (например, Тромбоцитарные факторы и биогенные амины [брадикинин и гистамин] [16]) поддерживают адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам путем эндотелиальной экспрессии молекул адгезии. IL-1 $\beta$  и PGE2 ингибируют синтез коллагена. PGE2 ведет к вазодилатации, атрофии кости и образованию отека тканей [12, 13]. В-, Т-клетки и плазматические клетки обнаруживаются как в воспалительном инфильтрате, так и в десневой жидкости. Большинство плазматических клеток образуют иммуноглобулины типа G (приблизительно 60%-80%). Значительно меньшее количество образуют IgA (Приблизительно 10 % – 40 %), и только некоторые из них – IgM. Местно синтезируются антитела которые разнообразны по количеству и специфичности [17].

### *Ревматоидный артрит и пародонтит.*

Многие недавние исследования выявили статистически значимые данные о связи между ПД и ревматическими заболеваниями. В частности, РА как хроническое воспалительное заболевание суставов проявляет многочисленные характеристики и патогенетические процессы, которые имеют сходство с ПД. РА и его взаимосвязь с ПД достаточно изученная тема, и существует множество публикаций на эту тему. Тем не менее, обзор фокусируется на этом заболевании.

Установлено, что пациенты с многолетним активным РА имеют значительно увеличенную частоту ПД в сравнении со здоровыми людьми [20], и что пациенты с ПД имеют более высокую распространенность РА, чем пациенты без ПД [21]. de Pablo и его коллеги [22], используя данные Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) показывают значительную взаимосвязь между РА и ПД в популяции США. У пациентов с РА выявлена значительная корреляция с потерей зубов и резорбцией альвеолярной кости, и это вполне может отображать различные аспекты здоровья пародонта [23].

Успешное лечение РА антибиотиками против анаэробных инфекций указывает на участие бактерий в этиопатогенезе РА [24]. Гипотеза о том, что инфекции полости рта играют роль в патогенезе РА может быть подтверждена обнаружением ДНК анаэробных бактерий и высокими титрами антител против этих бактерий как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости у больных РА на ранних и поздних стадиях заболевания [25]. Высокопатогенные бактерии полости рта могут поддерживать хроническую бактериему, которая может повреждать отдаленные органы (суставы и эндокард) [25]. Пародонтопатогены, как *P. gingivalis*, обладают способностью нарушать целостность эпителия, вторгаться в клетки эндотелия и влиять как на транскрипцию, так и на синтез белка [26]. Поэтому, пародонтопатогены имеют прямой системный доступ к кровообращению [27]. Обследование пациентов с РА показывают увеличение числа специфических антител и ДНК этих бактерий в крови и синовиальной жидкости [28]. Недавно было установлено, что *P. gingivalis* способна вторгаться в первичные хондроциты человека, которые изолированы от коленных суставов и оказывать влияние на клетку [29]. Как следствие этого вторжения, *P. gingivalis* препятствует ходу клеточного цикла и ускоряет клеточный апоптоз в этих хондронцитах [29].

*P. gingivalis* в настоящее время является единственной известной бактерией, которая производит пептидил аргинин дезаминазу (PAD),

которая представляет собой важный патогенный фактор РА [19]. Однако PAD, производимый *P. gingivalis*, не полностью гомологичен человеческому PAD, но приводит к необратимому, посттрансляционному преобразованию аргинина в цитруллин [18,33]. До сих пор было обнаружено цитруллинирование особенно в белках цитоскелета (например, цитокератин, виментин и филлагрин) в ходе апоптоза. Заболевания, подобные РА, приводят к (пато)физиологическому цитруллинированию структурных белков и к увеличению накопления цитруллиновых белков (например, мутированный цитруллинированный виментин) [25]. Сниженная иммунотолерантность этих пациентов к цитруллированным белкам, по-видимому, являются ключевой проблемой, потому как увеличивается формирование аутоантител, особенно у больных РА с высокой степенью тяжести [25]. Азот, как побочный продукт *P. gingivalis*, служит нейтрализатором кислотной среды и тем самым обеспечивает рост бактерий. Интересно, что у пациентов с ПД выявляется высокая концентрация азота в десневой жидкости [19]. Возможно, пародонтальные инфекции вызванные *P. gingivalis* в сочетании с генетической предрасположенностью поддерживают воспалительные заболевания, такие как РА, и/или имеют иммунорегулирующее действие на течение заболевания [10, 19]. В этом контексте титр *P. gingivalis* у пациентов с РА значительно коррелирует с концентрацией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [10,19]. Hitchon и коллеги [33] заявили о взаимосвязи между иммунными ответами на *P. gingivalis* и наличием АЦЦП в популяции с высоким уровнем распространенности предрасполагающих к РА HLA-DRB1 аллелей. Это взаимодействие между генами и средой может привести к нарушению толерантности к цитруллинированным антигенам или увеличению аутоиммунных ответов, или и то, и другое и, в конечном итоге может привести к развитию РА [33].

Ревматоидный фактор (РФ) был обнаружен при РА и при других хронических воспалительных заболеваниях, включая ПД. РФ обнаруживается в десне, в поддесневом налете и в сыворотке пациентов с ПД. Серопозитивные пациенты с ПД показали повышенные титры IgG и IgM антител против микроорганизмов полости рта в сравнении с серонегативными пациентами с ПД [19]. Исследование (N = 69) пациентов с РА оценивали распространенность и тяжесть ПД и его связь с активностью и тяжестью РА [40]. Группу контроля (n = 35) составили пациенты с остеоартритом (ОА) [41]. ПД встречался чаще и течение было тяжелее у пациентов с РА при сравнении с пациентами с ОА [40].

Белки теплового шока (HSPs) защищают клетку от стресса, обратимо взаимодействуя с аномальными белками и пептидами, и участвуя в их разложение. Кроме того, HSP осуществляют функцию наследственного и приобретенного иммунитета и связаны с патогенезом РА. В сыворотке пациентов с РА выявлен высокий уровень HSP бактерий полости рта. HSP *Prevotella Melaninogenica* и *P. intermedia* также выявлены при заболеваниях пародонта [23].

Хорошо известно, что иммуноглобулины класса IgG действуют как антигены. Интересно, что у пациентов с РА IgG гликозилируется по другому [48]. Вариации в составе углеводной части может влиять на активность антител при аутоиммунных расстройствах [49]. Патогенные пародонтальные бактерии продуцируют ферменты (коллагеназы, гиалуронидазы, нейраминидазы и другие), которые разрушают межклеточный матрикс и коллагеновый скелет, тем самым облегчая проникновение других микроорганизмов в ткань [6]. У пациентов с РА обнаружено наличие аутоантител против коллагена II (С II), который является основным компонентом гиалинового хряща [50]. *P. gingivalis* производит лизин-специфичную протеиназу, которая проявляет коллагеназную активность и уменьшает все молекулы коллагена [51].

Роль Th17 в иммунном ответе еще не полностью изучена. Доказано, что ИЛ-17 стимулирует созревание и мобилизацию нейтрофилов и играет важную роль в защите от внеклеточных бактерий [50]. Th 17 и IL-17 играют важную роль в патогенезе РА. С другой стороны, Th 17 также присутствуют при хроническом пародонтите [52]. IL-17 обнаруживается в очагах поражения пародонта и, возможно, играет роль в этиопатогенезе пародонтита. Антиген *P. gingivalis* стимулирует Т-клетки производить IL-17 [47].

В условиях клинически здоровой десны процессы непрерывного образования и разрушения клеток пародонта сбалансированы, так что постоянно обнаруживаются разрушающие коллаген ММП и тканевые ингибиторы ММП (ТИМП). При ПД ТИМП перебалансированы в пользу ММП, которые, следовательно, имеют повышенную активную концентрацию. Ключевой фермент разрушающий ткани при ПД – ММП-8 – в активной форме расщепляет фибриллярные коллагеновые структуры, а также связан с разрушением альвеолярной кости [12, 52]. Следовательно, обнаружение медиаторов, таких как ММП-8 в десневой жидкости может быть методом определения степени воспаления, в добавок к классическим методам обследования пародонта. Недавнее исследование показало более низкие уровни ММП-8 у здоровых пациентов контрольной

группы, в сравнении с группой РА+Гингивит, в группе РА+ПД, и в группе соматически здоровых пациентов с ПД ( $P < 0,05$ ) [50]. В то же время, уровни ММР-13 были одинаковыми во всех группах ( $P > 0,05$ ). Пациенты РА с гингивитом или ПД имели аналогичные уровни ММР-8, ММР-13 и ГИМР-1, как и соматически здоровые пациенты группы контроля ( $P > 0,05$ ). Это исследование показывает, что одновременное наличие РА и ПД не влияет на исследуемые параметры. Увеличение уровня ММР-8 десневой жидкости обнаруживается при воспалении пародонта. Долгосрочное применение глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов вызывает аналогичные высокие уровни ММР-8 и ММР-13 у пациентов с РА и соматически здоровых людей.

**Заклучение.** Возникновение ПД и РА может быть вызвано как врожденными, так и приобретенными факторами, что может увеличить вероятность развития и прогрессирование заболевания. С этиологической и патогенетической точки зрения, факторы риска, кроме патогенных бактерий и гигиены полости рта, играют решающую роль. Эти факторы риска могут влиять на каждый подэтап патогенеза, и это объясняет индивидуально различающееся проявления заболевания [5]. Индивидуальные факторы риска, такие как возраст, пол, масса тела и генетические факторы (полиморфизм IL-1 $\beta$  и ассоциации HLA) находятся в центре внимания. Другие экзогенные факторы риска, такие как диета, социально-экономический статус, психологические факторы (например, стресс) и образ жизни (табакокурение и употребление алкоголя), а также системные заболевания могут влиять на патогенез [51,50]. Однако уже несколько лет известно, что пациенты с ПД не только страдают от локальной потери соединительной и костной ткани, а также имеют повышенный риск развития системных заболеваний [52]. Эта взаимосвязь называется «медициной пародонта».

Возможно, сделать вывод, что есть некоторые доказательства взаимосвязи между наличием ПД и развитием РА. Наличие системного воспалительного заболевания может способствовать как возникновению, так и прогрессированию ПД. Пародонтопатогены имеют прямой системный доступ к циркулирующей крови. Тем не менее, лечение антибиотиками пациентов с РА может быть эффективным. Фермент PAD представляет собой важный патогенетический фактор для РА. *P.gingivalis* в настоящее время является единственной известной бактерией которая производит PAD и играет роль в гуморальном иммунном ответе, а также коррелирует с наличием АЦЦП у пациентов с РА. Гигиена полости рта и курение яв-

ляются факторами риска развития РА. Отношение других факторов риска (например, диета, стресс и факторы образа жизни) к возникновению и развитию ПД и РА также должны быть рассмотрены в будущем. В дальнейшем необходимы лабораторные и клинические исследования, в частности, для уточнения временной связи между ПД и РА. В исследования необходимо включать большое число пациентов, но меньшее количество факторов для получения достоверных результатов.

**Выводы.** Для клинических исследований необходимо создать сеть сотрудничества стоматологов и ревматологов.

### Список литературы

1. **Mashchenko I.S.** *Zabolevaniia parodonta* [Periodontal disease] *Dnepropetrovsk: Kolo*;2003:271.
2. **Mazur I. P., Bilozec'kyj I. I.** Features of the course of generalized periodontitis in rheumatoid arthritis. *Ukrai'ns'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2014;3:59–63.
3. **Cecura N. V.** *Dyferencijovani pidhody do zapobigannja uskladnen' u perebigu generalizovanyh zahvorjuvan' tkanyn parodontu pry riznyh formah revmatoid'nogo artrytu* [Differentiated approaches to the prevention of complications during generalized periodontal tissue diseases in various forms of rheumatoid arthritis] Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. *Kyiv*; 2011:22.
4. Імуноморфологічні аспекти різних варіантів перебігу генералізованого пародонтиту / [А. В. Самойленко, І. С. Шпонька, Л. М. Бабенко та ін.]. // МОРФОЛОГІЯ. – 2013. – №2. – С. 66–74.
5. **Detert J.** Pathogenesis of periodontitis in rheumatic diseases. / J. Detert, N. Pischon, G.R. Burmester, F Buttgerit // *Z Rheumatol*. – 2010. – № 69. – P. 109-112.
6. **Socransky S. S.** Dental biofilms: difficult therapeutic targets. / S.S. Socransky, A. D. Haffajee // *Periodontol*. – 2000. – 2002. – № 28. – P. 12-55. Review.
7. **Moore W.E.** The bacteria of periodontal diseases. / Moore W.E., Moore L.V. *Periodontol*. – 2000. – №5. – P. 66-77.
8. **Danilekii N.F., Borisenko A.V., Antonenko M.Iu. i dr.** *Terapevicheskaia stomatologija: Uchebnik: v 4 t – T. 3. Zabolevaniia parodonta* [Therapeutic dentistry: Textbook: in 4 t-T. 3. Periodontal disease] *K.: VSI «Meditsina»*; 2011:616.
9. **Wang P.L., Ohura K.** Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide signaling in gingival fibroblasts-CD14 and Toll-like receptors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13:132-142.
10. **Haffajee A.D., Socransky S.S.** Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol*. 2000;1994;5:78-111.
11. **Kornman K.S., Page R.C., Tonetti S.** The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol*. 2000;1997;4:33-53.
12. **Taba M. Jr., Kinney J., Kim A.S., Giannobile W.V.** Diagnostic biomarkers for oral and periodontal diseases. *Dent Clin North Am*. 2005;49:551-571.
13. **Mashchenko I. S., Gudarian A.A., Lozovikova V.A.** Intercellular adhesion molecule sICAM-1 in serum as a criterion for evaluation of immune homeostasis in patients with inflammatory periodontal diseases. *Visnyk stomatologii*'. 2008;3:28-33.
14. **Ianushevich O. O., Pochtarenko V. A., Borzikova N. S.** Matrix metalloproteinases and periodontitis: the state of the problem and prospects. *Klinicheskaia stomatologija*. 2011;3:80-82.

15. **Sanders L.A.M., Feldman R. G., Voorhorts-Ogink M.M. et al.** Human immunoglobulin G (IgG) Fc receptor IIA (CD32) polymorphism and IgG2 - mediated bacterial phagocytosis by neutrophils. *Infect Immun.* 1995;63:73-81.
16. **Page R.C.** The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol. Res.* 1991;26:230-242.
17. **Detert et al.** Off enbacher S: Periodontal disease: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996, 1:821-878. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:218
18. **Ebersole J.L.** The protective nature of host responses in periodontal diseases. *Taubman Periodontol.* 2000;1994;5: 112-141.
19. **Pischon N., Pischon T., Kroger J.** Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *Periodontol.* 2008;79:979-986.
20. **Rosenstein E.D. Greenwald R.A., Kushner L.J., Weissmann G.** Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Hypothesis Inflammation.* 2004;28:311-318.
21. **Georgiou T.O., Marshall R.I., Bartold P.M.** Prevalence of systemic diseases in Brisbane general and periodontal practice patients. *Aust Dent J.* 2004;49:177-184.
22. **de Pablo P., Dietrich T., McAlindon T.E.** Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol.* 2008;35:70-76.
23. **Lagervall M., Jansson L., Bergstrom J.** Systemic disorders in patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2003;30:293-299.
24. **Ogrendik M.** Rheumatoid arthritis is linked to oral bacteria: etiological association. *Mod Rheumatol.* 2009;19:453-456. Review.
25. **Moen K., Brun J.G., Valen M., Skartveit L., Eribe E.K., Olsen I., Jonsson R.** Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:656-663.
26. **Wegner N., Lundberg K., Kinloch A., Fisher B., Malmstrom V., Feldmann M., Venables P.J.** Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233:34-54.
27. **Lundberg K., Kinloch A., Fisher B.A., Wegner N., Wait R., Charles P., Mikuls T.R., Venables P.J.** Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3009-3019.
28. **Lu J., Zhang W., Hao Y., Zhu Y.** Defect of cell wall construction may shield oral bacteria's survival in bloodstream and cause infective endocarditis. *Med Hypotheses.* 2009;73:1055-1057.
29. **Mikuls T.R., Payne J.B., Reinhardt R.A., Thiele G.M., Maziarz E., Cannella A.C., Holers V.M., Kuhn K.A., O'Dell J.R.** Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009;9:38-42.
30. **Pischon N., Roehner E., Hocke A., N'guessan P., Mueller H.C., Matziolis G., Kanitz V., Purucker P., Kleber B.M., Bernimoulin J.P., Burmester G.R., Buttgerit F., Detert J.** Effects of *Porphyromonas gingivalis* on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 2008;68: 1902-1907.
31. **Imamura T.** The role of gingipains in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol.* 2003;1:111-118.
32. **Stathopoulou P.G., Galicia J.C., Benakanakere M.R., Garcia C.A., Potempa J., Kinane D.F.** *Porphyromonas gingivalis* induce apoptosis in human gingival epithelial cells through a gingipain-dependent mechanism. *BMC Microbiol.* 2009;9:107.
33. **Jie Bao G., Kari K., Tervahartiala T., Sorsa T., Meurman J.H.** Proteolytic activities of oral bacteria on ProMMP-9 and the effect of synthetic proteinase inhibitors. *Open Dent J.* 2008;2:96-102.
34. **McGraw W.T., Potempa J., Farley D., Travis J.** Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun.* 1999;67: 3248-3256.
35. **Hitchon C.A., Chandad F., Ferucci E.D., Willenze A., Ioan-Facsinay A., van der Woude D., Markland J., Robinson D., Elias B., Newkirk M., Toes R.M., Huizinga T.W., El-Gabalawy H.S.** Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol.* 2010;37:1105-1112.
36. **Potempa J., Banbula A., Travis J.** Role of bacterial proteinases in matrix destruction and modulation of host responses. *Periodontol.* 2000;24:153-192.
37. **Dissick A., Redman R.S., Jones M., Rangan B.V., Reimold A., Griffiths G.R., Mikuls T.R., Amdur R.L., Richards J.S., Kerr G.S.** Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol.* 2010;81:223-230.
38. **Katz J., Goultshin J., Benoliel R., Brautbar C.** Human leukocyte antigen (HLA) DR4. Positive association with rapidly progressing periodontitis. *J Periodontol.* 1987;58:607-610.
39. **Bonfil J.J., Dillier F.L., Mercier P., Reviron D., Foti B., Sambuc R., Brodeur J.M., Sedarat C.** A "case control" study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol.* 1999;26:77-84.
40. **Ragno S., Colston M.J., Lowrie D.B., Winrow V.R., Blake D.R., Tascon R.** Protection of rats from adjuvant arthritis by immunization with naked DNA encoding for mycobacterial heat shock protein 65. *Arthritis Rheum.* 1997;40:277-283.
41. **Haraldsson G., Meurman J.H., Kononen E., Holbrook W.P.** Properties of hemagglutination by *Prevotella melaninogenica*. *Anaerobe.* 2005;11:285-289.
42. **Eshdat Y., Sharon N.** Recognitory bacterial surface lectins which mediate its mannose-specific adherence to eukaryotic cells. *Biol Cell.* 1984;51:259-266.
43. **Ronnelid J., Lysholm J., Engstrom-Laurent A., Klareskog L., Heyman B.** Local antitype II collagen antibody production in rheumatoid arthritis synovial fluid. Evidence for an HLA-DR4-restricted IgG response. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1023-1029.
44. **Bedi G.S., Williams T.** Purification and characterization of a collagen-degrading protease from *Porphyromonas gingivalis*. *J Biol Chem.* 1994;269:599-606.
45. **Tesmer L.A., Lundy S.K., Sarkar S., Fox D.A.** Th17 cells in human disease. *Immunol Rev.* 2008;223:87-113. Review.
46. **Cardoso C.R., Garlet G.P., Crippa G.E., Rosa A.L., Junior W.M., Rossi M.A., Silva J.S.** Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24:1-6.
47. **Biyikoğlu B., Buduneli N., Kardeşler L., Aksu K., Pitkala M., Sorsa T.** Gingival crevicular fluid MMP-8 and -13 and TIMP-1 levels in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory periodontal disease. *J Periodontol.* 2009;80:1307-1314.
48. **Heasman L. S.F., Preshaw P.M., McCracken G.I., Hepburn S., Heasman P.A.** The effect of smoking on periodontal treatment response: a review of clinical evidence. *J Clin Periodontol.* 2006;33:241-253. Review.
49. **Tonetti M.S.** Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials. *J Clin Periodontol* 2009;36:Suppl 10:15-19.
50. **Lundstrom E., Kallberg H., Alfredsson L.,**

**Klareskog L., Padyukov L.** Geneenvironment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:1597-1603.

51. **de Heens G.L., Kikkert R., Aarden L.A., van der Velden U., Loos B.G.** Effects of smoking on the *ex vivo* cytokine production in periodontitis. *J Periodontal Res.* 2009; 44:28-34.

52. **Zhang W., Song F., Windsor L.J.** Cigarette smoke condensate affects the collagen-degrading ability of human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res.* 2009; 44:704-713.

Поступила 13.08.18

