

Пародонтит – предвестник ревматоидного артрита?

Гордеев А.В., Галушко Е.А., Савушкина Н.М., Ли́ла А.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Contact: Andrey Gordeev; avg1305@yandex.ru

Поступила 03.09.18



Гордеев А.В. – профессор, зав. лабораторией ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Галушко Е.А. – ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Савушкина Н.М. – младший научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Ли́ла А.М. – профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

В настоящее время в ревматологии все большее внимание уделяется выявлению заболеваний на максимально ранних сроках (преклинических стадиях), что может способствовать более благоприятному ответу на терапию. С этой целью в качестве возможных предикторов их развития изучаются различные клинические, лабораторные (в первую очередь, иммунологические) и инструментальные показатели. В качестве одного из возможных факторов развития ревматических болезней, в частности ревматоидного артрита (РА), могут выступать заболевания пародонта (ЗП). В настоящем обзоре рассмотрены вопросы взаимосвязи между развитием пародонтита и РА, обсуждается участие отдельных микроорганизмов в патогенезе ЗП и РА. Обозначены клеточно-опосредованные механизмы, вызывающие хронический воспалительный процесс и приводящие к резорбции костей. Описана роль ЗП и *P. gingivalis* в процессах нарушения цитруллинирования аутоантигенов. Рассмотрена возможность использования генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматических заболеваний, сопровождающихся наличием тяжелых форм ЗП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; пародонтит; заболевания.

Для ссылки: Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкина НМ, Ли́ла АМ. Пародонтит – предвестник ревматоидного артрита? Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):613–621.

IS PERIODONTITIS A HARBINGER OF RHEUMATOID ARTHRITIS?

Gordeev A.V., Galushko E.A., Savushkina N.M., Lila A.M.

Increasing attention in rheumatology is currently paid to the detection of diseases in the earliest (preclinical) stages, which can contribute to a more favorable response to therapy. To this end, various clinical, laboratory (and primarily immunological) and instrumental parameters are studied as a possible harbinger of rheumatic diseases (RDs).

Periodontal diseases (PD) may be possible predictors for the development of RDs, and particularly rheumatoid arthritis (RA). This review considers the relationship between the development of periodontitis and RA and discusses the participation of individual microorganisms in the pathogenesis of PD and RA. The cell-mediated mechanisms that cause the chronic inflammatory process and lead to bone resorption are discussed. The role of PD and *P. gingivalis* in the processes of impaired autoantigen citrullination is described. Whether biological agents may be used to treat RDs accompanied by severe PD is considered.

Keywords: rheumatoid arthritis; periodontitis; diseases.

For reference: Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Lila AM. Is periodontitis a harbinger of rheumatoid arthritis? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(5):613–621 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-613-621

Концепция «барьерного органа» в патогенезе ревматоидного артрита

В течение последних десятилетий отмечается значительное увеличение интереса к проблеме ревматических заболеваний (РЗ), что, в первую очередь, обусловлено повсеместным и неуклонным ростом их рас-

пространенности, с вытекающим из этого увеличением финансовых затрат здравоохранения, потерь вследствие общего снижения работоспособности населения и его инвалидизации, а также развитием тяжелых хронических заболеваний в качестве возможных осложнений [1]. В связи с этим рас-

сматриваются различные пути решения данной проблемы. Так, с одной стороны, в последние два десятилетия было проведено множество исследований с целью оценки эффективности нового класса лекарств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в том числе и для терапии ревматоидного артрита (РА), ставшего своеобразным «заболеванием-первопроходцем» в этой области [2, 3]. С другой стороны, выявление многочисленных случаев прогрессирования РА на фоне применения различных классов ГИБП привлекло внимание исследователей к молекулярно-клеточным механизмам иммуновоспалительного патогенеза РЗ и «преклинической» стадии ревматоидного воспаления [4]. Пока не удалось доказать связь развития РА с тем или иным конкретным этиологическим фактором, однако последние данные все больше заставляют задуматься о роли микробиома в данном процессе [5]. Как известно, весь микробиом человека можно разделить на пять основных биотопов (т. е. зон обильного заселения различными микроорганизмами), а именно: кишечник, дыхательные пути, кожный покров, мочеполовая система и полость рта [6]. Получены новые данные, свидетельствующие, что микробиом может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем отклонения в составе микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишени для иммунной системы организма, вызывая ее дисрегуляцию. И если нарушение микробного баланса в кишечнике вносит значимый вклад в развитие спондилоартритов, то аналогичные процессы в полости рта активно обсуждаются в качестве возможного предиктора развития РА [5, 7].

Заболевания пародонта (*morbus parodontalis*)

Пародонт представляет собой комплекс тканей, окружающих зуб и удерживающих его в альвеоле, имеющих общее происхождение и функции. Его составляющими являются десны, периодонт, периодонтальные связки, цемент и альвеолярные отростки. Непосредственно сам периодонт является соединительной тканью, находящейся в щелевидном пространстве между цементом корня зуба и пластинкой альвеолы, обеспечивающей связь зуба с костью челюсти. Все эти компоненты непрерывно взаимодействуют друг с другом и представляют собой сбалансированную единую систему в эмбриологическом, структурном, функциональном и клиническом отноше-

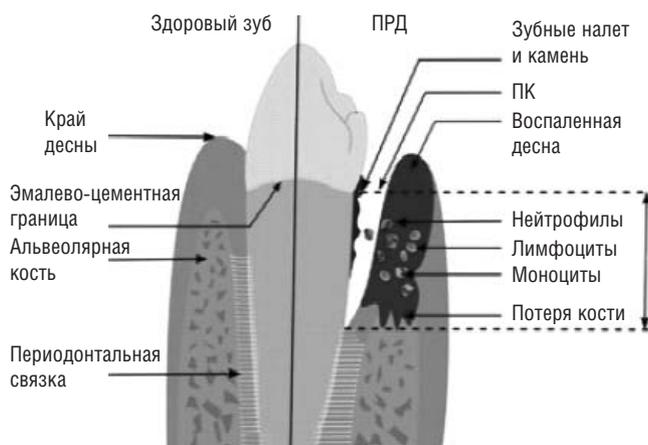


Схема развития пародонтита

нии. Заболевания пародонта (ЗП) включают весь спектр воспалительных состояний, в основе которых лежит сложное нарушение равновесия между бактериальным симбиозом и тканями полости рта. Первые научные описания заболеваний десен встречаются в трактатах Ибн Сины (Авиценны; 960–1037 гг.), но до сих пор нет единого взгляда на их этиологию, патогенез, клиническую картину и лечение [8].

Выделяют несколько видов ЗП. Наименее тяжелым является гингивит — обратимое воспаление десны, обусловленное неблагоприятным воздействием местных и общих факторов и протекающее без нарушения целостности зубодесневого соединения. Пародонтит (ПРД) — это необратимое хроническое воспаление, характеризующееся прогрессирующей деструкцией периодонта, кости альвеолярного отростка и альвеолярной части челюстей (см. рисунок). Первым признаком заболевания может быть кровоточивость десен, появляющаяся после измерения глубины пародонтального кармана (ПК) специальным пародонтальным зондом. Глубина зубного кармана ≥ 5 мм (2-я стадия ПРД) провоцирует отделение десны от зуба, что приводит к проникновению в ПК зубного камня, еды и, что еще более значимо, бактерий ротовой полости, усиливающих воспалительный процесс. В результате этого десны набухают, отступают от зубов и начинают кровоточить при малейшем контакте. Оголение поверхностей корней зубов приводит к появлению повышенной чувствительности и боли в ответ на холодную и горячую пищу, так как дентин, расположенный в шейке зуба, обладает повышенной чувствительностью. Альвеолярная кость начинает подвергаться резорбции. Третья стадия ПРД характеризуется увеличением глубины ПК до 6 мм и более. На этой стадии костная резорбция вызывает отделение периодонтальных связок, что, в свою очередь, приводит к нарушению прикуса и последующей потере зубов [9].

Наиболее распространенной формой ПРД является хронический ПРД взрослых, который оценивается как легкий, умеренный или тяжелый. Агрессивный ПРД — это менее распространенная, генетически обусловленная тяжелая форма заболевания, которая часто встречается у людей моложе 25 лет. Интересно, что агрессивный и хронический ПРД, по современным представлениям, имеют разную этиологию [8].

Взаимосвязь пародонтита и ревматоидного артрита: популяционные исследования

Последние исследования показали, что распространенность ПРД у пациентов с РА в среднем примерно в два раза выше, чем в популяции [7, 10, 11]. Интерес к данной проблеме постоянно растет. Одна из недавних работ продемонстрировала, что вероятность развития ПРД при РА в 4,26 раза выше, чем в популяции [12]. Более того, A. Havemose-Poulsen и соавт. [13] показали, что у больных РА ЗП протекают значительно агрессивнее. В 2007 г. американскими учеными было проведено общенациональное обследование гражданских лиц, не наблюдающихся регулярно в медицинских учреждениях [14]. В программу был включен 4461 человек в возрасте 60 лет и старше, у каждого проверялась функция опорно-двигательного аппарата и проводилось стоматологическое обследование. РА был диагностирован по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. в 103 слу-

чаях. Диагноз ПРД устанавливали при наличии как минимум одного участка с потерей прикрепления зуба к десне и глубиной ПК ≥ 4 мм. Пациенты с РА чаще имели выпавшие зубы, но реже — кариес. После корректировки на возраст, пол, расу/этническую принадлежность и курение у пациентов с РА выраженность потери зубов была больше и они чаще имели ПРД по сравнению со здоровыми лицами. Была выявлена тесная ассоциация серопозитивного РА с неблагоприятным состоянием здоровья зубов, в частности, адентией. Похожее популяционное исследование было проведено китайскими учеными и включало 13 779 пациентов с ранним РА в возрасте от 16 лет в качестве основной группы и 137 790 человек без РА, сопоставимых по возрасту и полу, в качестве группы контроля [15]. Исследование подтвердило сильную ассоциацию между наличием ПРД и РА, причем сила этой ассоциации зависела от частоты визитов и времени, прошедшего с момента последнего посещения стоматолога. Другое исследование было проведено группой австралийских ученых: F.V. Mercado и соавт. [16] сравнили между собой 65 пациентов с РА и группу здоровых лиц, сопоставимых по полу, возрасту и статусу курения. Только 7 человек в каждой из групп курили. Количество потерянных зубов в группе с РА было значительно выше, но достоверных различий в уровне тромбоцитов и времени кровотечения не обнаружено. Однако при РА отсутствие либо минимальные признаки ПРД (стадии 0 и 1) отмечались в два раза реже по сравнению со здоровым контролем (30,82 и 66,18% соответственно). При этом умеренно выраженная и выраженная потеря костной массы (2-я и 3-я стадии ПРД) чаще встречалась при РА. Данный факт может косвенно указывать на различие в патогенетических механизмах ПРД у больных РА и здоровой популяции. Кроме того, дебют ЗП у пациентов с РА зафиксирован в более раннем возрасте и с большей частотой, чем в популяции. К другим значимым взаимосвязям относится корреляция выраженности ПРД со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), уровнем С-реактивного белка (СРБ), числом припухших суставов, индексом HAQ (Health Assessment Questionnaire score).

Имеются данные о выявлении гена *HLA-DRB1-04* у пациентов с РА и ПРД [17] и с ПРД без РА [18]. У пациентов с РА (n=147) деструкция костей запястий коррелировала со степенью резорбции альвеолярной кости; 63 пациента имели поражение обоих запястий и ПРД, у 31 — были повреждены только запястья, у 20 — имелись признаки только воспаления пародонта, у 33 — не было каких-либо повреждений [17]. В этой группе была также выявлена связь носительства гена *HLA-DRB1-04* с деструкцией костей запястья и костным разрушением пародонта.

Роль микробиоты в патогенезе пародонтита и ревматоидного артрита

В полости рта насчитывается около 700 штаммов различных микроорганизмов. В настоящее время лишь 60% из них могут культивироваться в лаборатории [19]. Их ведущая роль в этиологии ЗП уже не вызывает серьезных сомнений, но анализ микрофлоры зубных бляшек не позволяет выделить единый бактериальный патогенный фактор, вызывающий различные формы ЗП.

Среди микроорганизмов полости рта наибольшего внимания заслуживает *Porphyromonas gingivalis*, который

может играть важную роль в развитии как ПРД, так и РА, вызывая дисрегуляцию местного иммунного ответа с дальнейшей стимуляцией дисбиоза, характерной для ПРД. Более того, существует гипотеза, что механизм резорбции кости при ПРД может лежать в основе прогрессирования суставных эрозий при РА [20, 21].

В исследование T.E. Rams и соавт. [22] было включено 78 пациентов с ЗП, 86% из которых имели в ПК хотя бы одну из следующих бактерий: *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* и *Peptostreptococcus micros*. Стоит отметить, что прямое определение микроорганизмов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) имеет большую диагностическую ценность, чем серологические исследования: так, данные о корреляциях между титрами антител к различным бактериям ротовой полости и наличием или тяжестью ЗП оказались несколько противоречивыми. Кроме того, уровень антител в сыворотке не всегда коррелирует с уровнем антител в других местах, например в синовиальной жидкости (СЖ). Было проведено исследование уровня IgG и IgA к *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Bacteroides forsythus* и *Candida albicans* в сыворотке крови (n=116) и СЖ (n=52) пациентов с РА, в СЖ пациентов без РА (n=43) и в сыворотке здоровых доноров (n=100) [23]. Титры антител к *P. gingivalis* в подгруппах с РА и здоровых лиц существенно не различались, в то время как титры антител к *B. forsythus* в СЖ в двух группах были более высокими, а сывороточный уровень антител был ниже у больных РА, чем у здоровых доноров. На основании полученных результатов авторы выдвинули гипотезу о том, что системный антительный ответ может быть недостаточен для предотвращения распространения отдельных микроорганизмов и прогрессирования некоторых форм как ЗП, так и РА. В то же время было показано, что титры антител к нескольким микроорганизмам в сыворотке крови уменьшаются у взрослых, страдавших прогрессирующей формой ПРД, несмотря на проводимую местную терапию [24].

Как известно, курение не только провоцирует возникновение и усугубляет течение РА и ПРД, способствуя усилению роста бактерий, но и, по некоторым данным, ассоциируется с повышением уровня антител к *P. gingivalis*, особенно у пожилых курильщиков, а также с более частым выявлением *P. intermedia/nigrescens*, *P. micros* и *Fusobacterium nucleatum* [11, 25, 26]. Другой возможной причиной усиления бактериального роста, по мнению A. Contreras и соавт. [27], может быть перенесенная ранее инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусом (ЦМВ). Она способна увеличивать колонизацию *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. intermedia/nigrescens* и *Treponema denticola* ткани десен. Самая сильная ассоциативная связь, по данным ряда авторов, была отмечена между наличием ВЭБ в ткани десен и сопутствующим инфицированием *P. gingivalis* [27, 28]. Данный факт может объяснить тесную взаимосвязь наличия ВЭБ и/или ЦМВ с развитием тяжелого ПРД. Так, в исследовании, включавшем тестирование ткани десен при помощи ПЦР, риск развития ПРД увеличился в 5 раз при выявлении ВЭБ и в 3–5 раз — при выявлении ЦМВ [27]. Схожие данные были получены A. Kubag и соавт. [29], которые обнаружили ВЭБ у 71–89%, а ЦМВ — у 65–78% больных с тяжелой формой ЗП, тогда как ВЭБ встречался в 6% случаев, а ЦМВ отсутствовал в группе здорового контроля.

К настоящему времени проведена серия работ по изучению экспрессии ДНК бактерий пародонта в СЖ у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [30, 31]. Группой норвежских ученых были получены образцы сывороток крови 16 пациентов с РА, 14 – с псориатическим артритом (ПсА) и 9 – с остеоартритом (ОА; группа контроля) для определения ДНК бактерий ротовой полости [31]. С этой целью использовалась специальная ДНК-ДНК-гибридная панель, рассчитанная на идентификацию 40 различных видов бактерий. Среднее число обнаруженных видов ДНК бактерий в сыворотке крови составило 6 в группе с РА, 5,4 – в группе с ПсА и 2 – в группе ОА. Патогенетически тесно связанные с развитием ЗП виды (*P. gingivalis* и *P. nigrescens*) были обнаружены исключительно в группах с РА и ПсА. Среднее число бактериальных видов в СЖ у пациентов с РА составило 14, при ПсА – 19, в группе контроля – 4. *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis* и *P. intermedia* были идентифицированы исключительно в группах РА и ПсА. Уровень ДНК в СЖ у пациентов с РА и ПсА был выше, чем в сыворотке, и выше, чем в группе с ОА.

Роль иммунорегуляторных клеток и цитокинов в развитии пародонтита и ревматоидного артрита

Барьерная и защитная функции эпителия десны, как и других участков слизистой оболочки полости рта, обеспечиваются рядом факторов: значительной толщиной, наличием многочисленных межклеточных соединений, малопроницаемого, химически и механически устойчивого рогового слоя, постоянным удалением его поверхностных слоев, быстрым обновлением, выработкой противомикробных соединений (например, кальпротектина и р-дефенсинов), смачиванием слюной, которая также содержит противомикробные соединения и факторы роста. Эпителий десны вырабатывает ингибиторы активаторов плазминогена (ИАП), которые препятствуют внеклеточному протеолизу, вызывающему разрушение тканей, а также протектин (CD59) – ингибитор системы комплемента, индуцирующей воспаление. Участие эпителия десны в воспалительных процессах может быть частично связано с его способностью к синтезу провоспалительных медиаторов – простагландина Е и тромбосана. Эпителий десны может активно участвовать и в специфических защитных процессах, обеспечивая реакции клеточного и гуморального иммунитета. При этом он вступает в разнообразные взаимодействия с иммунокомпетентными клетками, располагающимися преимущественно в собственной пластинке, но проникающими и в эпителиальный пласт. Наряду с этим, сами эпителиоциты, в особенности активированные (главным образом, в результате стимуляции микробными продуктами), способны частично выполнять роль иммунокомпетентных клеток. Так, активированные эпителиальные клетки при ЗП способны играть роль антигенпредставляющих клеток и экспрессировать молекулы HLA-DR. Под влиянием микробных антигенов и протеаз эпителий десны избирательно вырабатывает мощный хемокин интерлейкин 8 (ИЛ8), его рецепторы и молекулу клеточной адгезии ICAM-1, что способствует проникновению в него различных клеток и, в первую очередь, индуцирует приток нейтрофилов и Т-лимфоцитов [8]. При ПРД в тканях десен резко усилен ангиогенез, что также характерно для синовиальной оболочки суставов

при РА. Стоит также отметить, что нейтрофилы являются преобладающим пулом клеток как в синовиальной, так и в десневой жидкости. Однако содержание их в тканях десны составляет <5%, так как другие типы клеток, участвующие в процессах врожденного и адаптивного иммунитета, играют гораздо большую роль в развитии воспалительного процесса и последующей резорбции альвеолярной кости [32]. Макрофаги выделяют многочисленные цитокины, тем самым повышая степень гиперплазии сосудов (и, соответственно, выраженность кровотоковости десен) и поступление других типов клеток, участвующих в иммунных реакциях [33]. Дендритные клетки, стимулируемые преимущественно *P. gingivalis* [34], способствуют активации лимфоцитов, в том числе В-лимфоцитов [35]. В ткани десен при ПРД их содержание превышает концентрацию Т-клеток [36]. Некоторые Т-клетки представлены регуляторным фенотипом (T_{рег}), и процент CD4+CD25+ T_{рег} увеличивается по мере усугубления тяжести ПРД, а также с ростом доли В-лимфоцитов [35]. Несмотря на присутствие T_{рег}, уровни регуляторных цитокинов, таких как ИЛ4 и ИЛ10, в десневой жидкости у пациентов с РА обычно низкие, а самая низкая их концентрация встречается у больных с тяжелым ПРД.

Наличие выраженного В-клеточного ответа (15% В-клеток и 7% Т-клеток), связанного в том числе с эффектами Т-хелперов, увеличивает выживаемость В-лимфоцитов и способствует их трансформации в плазматические клетки. Этот эффект может объяснить наличие в деснах плазмоцитов и, как следствие, высокий уровень IgA и IgG, обнаруживаемых в десневой жидкости, в то время как IgM имеет тенденцию оставаться связанным с эпителием десен в местах развития ПРД [18, 22–24, 32, 36–38]. Эти антитела способны сдерживать рост бактерий посредством нейтрализации, опсонизации или активации комплемента. Напротив, В-клеточная активация может оказывать преимущественно пагубное воздействие на пародонт [39], поскольку В-лимфоциты являются наиболее эффективными клетками для представления антигенов Т-клеткам в десневой ткани при ПРД [40–42]. Представление антигена может вызвать чрезмерное высвобождение лиганда рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа В – NF-κB (receptor activator of NF-κB, RANKL) или цитокинов, стимулирующих остеокластогенез. В большинстве исследований, посвященных анализу цитокинов, было обнаружено, что уровень ИЛ1β в десневой жидкости тесно коррелирует с тяжестью ПРД [43]. Однако в некоторых исследованиях эта корреляция отсутствовала, особенно при ПРД, связанном с РА [44], поскольку уровень ИЛ1β во вновь образованных ПК был повышен только на пораженных участках десен (p<0,05) [33]. Было высказано предположение о том, что специфический полиморфизм ИЛ1 может способствовать развитию ПРД. Тем не менее исследование 100 пациентов без РА с тяжелым ПРД, 100 пациентов с РА, в том числе 86 с ПРД, и 100 здоровых лиц не выявило разницы в уровне ИЛ1 у пациентов с ПРД и без него [45]. Высокий уровень ИЛ17 был обнаружен в десневой жидкости из ПК у половины пациентов с ПРД и у каждого третьего – в группе контроля [46]. Учитывая, что ИЛ17 способствует остеокластогенезу, избыточное количество этого цитокина может усилить резорбцию альвеолярной кости. Однако у мышей, лишенных рецептора ИЛ17,

воздействие *P. gingivalis* привело к увеличению разрушения костей пародонта [47]. ИЛ17 имеет решающее значение для защиты против внеклеточных патогенов и, следовательно, может играть двойную роль в процессах развития ПРД, улучшая контроль за патогенными организмами, с одной стороны, и способствуя резорбции альвеолярной кости, в случае высвобождения в избыточных количествах, — с другой.

Исследование жидкости десен у здоровых людей и пациентов с хроническим ЗП показало, что повышение уровня RANK было специфической чертой ПРД и не отмечалось ни в группе здорового контроля, ни у пациентов с гингивитом [48]. Уровень RANKL также был повышен в тканях десен у пациентов с ЗП [49]. Степень выраженности ПРД коррелировала с уровнем RANKL и избыточной экспрессией остеопротегерина (ОПГ) [50], а также достаточно сильно — со значением отношения RANKL/ОПГ [51]. В некоторых моделях ПРД у мышей Т-клетки, по-видимому, являлись основным источником RANKL [52]. Однако В-клетки десен также могут экспрессировать большое количество RANKL на своей поверхности, что может быть достаточным для индукции резорбции альвеолярной кости. В одной из моделей ПРД, спровоцированного *A. actinomycetemcomitans*, воссозданной на крысах без вилочковой железы, была зафиксирована повышенная экспрессия RANKL на поверхности специфических клонов В-клеток, достаточная для того, чтобы вызвать резорбцию кости через механизм, который был ингибирован ОПГ [53]. В исследовании Т. Kawai и соавт. [49] было продемонстрировано, что в тканях десны здоровых людей только 20% В- и Т-лимфоцитов экспрессируют RANKL, в отличие от пациентов с ПРД, у которых уровень экспрессии достигал 50% для Т-клеток и 90% — для В-клеток. Следовательно, при наличии ПРД возможность проведения анти-В-клеточной терапии может заслуживать внимания, в частности, из-за того, что В-клетки могут стимулировать остеокласты через другие пути, такие как перераспределение ИЛ17 с одновременным повышением уровня ИЛ6 [54].

Среди всей микрофлоры ротовой полости отдельные микроорганизмы, такие как *P. gingivalis*, могут быть мощным индуктором экспрессии RANKL [55]. Интересно, что экспрессия RANKL, но не ОПГ, значимо коррелировала с увеличением количества *P. gingivalis*, что позволило выдвинуть предположение о взаимосвязи между повышенным уровнем RANKL и количеством *P. gingivalis* в тканях пародонта. В исследовании, проведенном G.N. Belibasakis и соавт. [56], было показано, что *P. gingivalis* индуцировала выработку RANKL и уменьшала экспрессию мРНК ОПГ в клетках периодонтальной связки человека, что привело к увеличению соотношения экспрессии RANKL/ОПГ. Тепловая инактивация *P. gingivalis* сопровождалась значительным снижением экспрессии мРНК RANKL. Авторы пришли к выводу, что *P. gingivalis* активирует экспрессию RANKL/ОПГ в фибробластах десен и периодонтальной связки человека, что указывает на усиленный остеокластогенный потенциал этих клеток. Компонент, ответственный за индукцию RANKL, по-видимому, является белковым, и он может регулироваться гуанидинон-аминовалериановой кислотой (ГАК). Аминокислотные последовательности, аналогичные ГАК, также могут участвовать в производстве RANKL, поскольку штаммы *P. gingivalis*, несущие мутации L-диами-

нокапроновой кислоты (лизина), не могут увеличить уровень RANKL. Применение обычных иммунодепрессантов способствует повышению содержания ОПГ (в большей степени) и снижению концентрации RANKL (в меньшей степени), что может замедлять прогрессирование ЗП [51]. Подобные эффекты могут иметь место и при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α). Так, в работе М. Vis и соавт. [57] отмечено заметное снижение уровня RANKL в сыворотке крови после терапии инфликсимабом у пациентов с РА. Однако данный эффект иФНО α еще не подтвержден, и увеличение бактериального роста, которое отмечается при использовании этих препаратов, может способствовать развитию некоторых форм гингивита [58]. Подтверждение этой гипотезы представлено в исследовании G.P. Garlet и соавт. [59], описавших модели ПРД у мышей, который был спровоцирован *A. actinomycetemcomitans*. У мышей с отсутствием рецептора ФНО р55 была в меньшей степени выражена костная резорбция, в большей — снижены экспрессия RANKL, миграция лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, что привело к пролиферации *A. actinomycetemcomitans*.

Нарушение цитруллинирования антигенов и роль *P. gingivalis* в этом процессе

P. gingivalis продуцирует фермент пептидиларгинин-деаминазу (ПАД), который отвечает за цитруллинирование различных аутоантигенов [60]. Согласно одной из гипотез, потеря толерантности к цитруллинированным антигенам с последующим образованием антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) может запускаться в пародонте под действием *P. gingivalis*. В работе А. Namevose-Poulsen и соавт. [61] не было выявлено корреляции между наличием у пациентов ПРД и АЦБ. В то же время в работе Н. Marotte и соавт. [17] наличие определенных эпитопов HLA-DR (которые в избытке обнаруживаются у пациентов с ПРД) коррелировало с высоким уровнем АЦБ. Другими авторами была обнаружена корреляция между наличием АЦБ и ПРД у пациентов с РА [62]. Так, среди 6616 пациентов, обследованных на наличие ПРД и включенных в проспективное исследование с 1996–1998 гг. в рамках предполагаемой работы по оценке дальнейшего риска развития атеромы (когорты ARIC), у 33 в последующем развился РА, включая 27 с ПРД и только 6 — без него. По результатам проведенного регрессионного анализа, наличие ПРД ассоциировалось с развитием РА (относительный риск — 2,6). При изучении особенностей группы пациентов, у которых в дальнейшем развился РА, было отмечено более значимое повышение титров АЦБ у лиц с умеренным и тяжелым ПРД по сравнению с группой пациентов без него. Аналогичные данные были представлены D.D. Ouedraogo и соавт. [12], которые выявили ассоциацию развития ПРД у пациентов с РА с титром АЦБ >100 Ед/мл, причем эта взаимосвязь была сильнее при титре АЦБ >200 Ед/мл. Крайне интересным в связи с этим представляется исследование, проведенное американскими учеными при поддержке ACR в Небраске: авторы оценивали, существует ли взаимосвязь между наличием в крови *P. gingivalis* и аутоантител, типичных для РА [63]. В исследование вошли две разнотипные когорты: первая состояла из субъектов — носителей антигена HLA-DR4, вторая — из тех, чьи родственники первой линии страдали РА. Ни один из изучаемых пациентов не удовле-

творял классификационным критериям РА ACR 1987 г. Определялись АЦБ и ревматоидный фактор (РФ; изоотипы IgA, IgM и IgG). Лица считались позитивными (n=113) при наличии у них одного и более видов РА-ассоциированных аутоантител. При выявлении АЦБ в совокупности с позитивным результатом теста на РФ как минимум в двух отдельно взятых пробах риск развития РА расценивался как высокий (n=38). Лица без аутоантител (n=171) служили группой сравнения. Оказалось, что концентрация антител к *P. gingivalis* в крови при высоком риске развития РА и у положительных по аутоантителам людей была выше, чем в группе сравнения. Эти результаты еще раз подтвердили гипотезу о том, что *P. gingivalis* может играть ключевую роль в потере толерантности к собственным антигенам и способствовать развитию РА в будущем.

Идея потери толерантности к цитруллинированным антигенам вследствие воздействия *P. gingivalis* в пораженном пародонте подтверждается обнаружением W. Nesse и соавт. [64] АЦБ в пародонте в среднем у 6 из 15 пациентов с ПРД. *P. gingivalis* может также индуцировать апоптоз некоторых лимфоцитов и изменить реакцию Т-клеток посредством экспрессии суперантигенов. Кроме того, ДНК *P. gingivalis* часто встречается в образцах СЖ у пациентов с РА. Все эти данные указывают на центральную роль *P. gingivalis* в индуцировании и сохранении РА у некоторых пациентов [65]. Другой аутоантиген, воздействующий на иммунную систему у пациентов с РА, а именно Gr39, также присутствует в тканях десен [64]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, в каких случаях и при каких обстоятельствах усиленный ответ организма на воздействие *P. gingivalis* становится достаточным для индукции производства АЦБ, а возможно, и РА. Присутствие ДНК *P. gingivalis* в СЖ может быть простым эпифеноменом, связанным с улавливанием ДНК бактерий синовиальной оболочкой. Исследование уровня *P. gingivalis* у трансгенных мышей могло бы обеспечить необходимый объем информации. Другая возможная причина наличия бактериальной ДНК в СЖ заключается в том, что потеря толерантности к цитруллинированным антигенам может развиваться только у пациентов с предшествующим или сопутствующим недостатком T_{рег}, которые контролируют иммунный ответ в десне. Во время эмбриогенеза происхождение эпителия десны аналогично эпителию тимуса, где происходит образование естественно встречающихся Т-клеток [66]. Таким образом, проведение хотя бы однократного целенаправленного обследования полости рта является необходимым для пациентов с РА, особенно для тех, кто имеет АЦБ, и предпочтительно — на ранних стадиях заболевания.

Роль *P. gingivalis* в развитии костно-деструктивных изменений при ревматоидном артрите

Важная роль ПРД и *P. gingivalis* в развитии костно-деструктивных изменений при РА активно обсуждается исследователями разных стран. Так, французские ученые в своей работе оценивали концентрацию антител к *P. gingivalis* в крови у пациентов с ранним РА (n=694), не получавших глюкокортикостероиды и/или базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [67]. Титры антибактериальных антител были значительно выше у пациентов, которые никогда не курили. Среди некурящих больных

высокий уровень антител ассоциировался с большей частотой эрозивных изменений (по модифицированной шкале Шарпа). S.L. Arvika и соавт. [68] проанализировали взаимосвязь ПРД с ранним и поздним РА. Образцы сыворотки от 50 пациентов с РА, не получавших БПВП, были протестированы с помощью иммуноферментного анализа. В качестве сравнения использовали образцы сывороток крови пациентов с поздним РА, пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) и сопоставимых по полу и возрасту здоровых людей. Уровень антител к *P. gingivalis* у пациентов с ранним РА коррелировал со стандартными биомаркерами РА и показателями активности заболевания. Кроме того, пациенты с РА вне зависимости от длительности болезни, имели более высокий титр антител к *P. gingivalis*, чем больные СЗСТ; в свою очередь, последние имели более высокие титры антител по сравнению со здоровым контролем. При сравнении с негативными по антителам к *P. gingivalis* пациентами у позитивных по этим антителам больных РА чаще обнаруживали АЦБ, а их уровень был значительно выше; содержание антител к *P. gingivalis* коррелировало с титрами АЦБ (p<0,01). Более того, позитивная по антителам к *P. gingivalis* группа имела более высокие значения РФ и тенденцию к повышению СОЭ, DAS28 и HAQ.

Пациенты с наличием «сухого синдрома» продемонстрировали большую степень отхождения десен от поверхности зубов и большее содержание дрожжевых микроорганизмов в ротовой полости. Однако повышенная частота выявления ЗП у пациентов с РА не была ассоциирована с развитием вторичного синдрома Шегрена. Не выявлена также связь первичного синдрома Шегрена с развитием ПРД и его осложнений [10, 64, 69, 70]. Отсутствие различий в степени выраженности ЗП у пациентов с сухим синдромом и без него позволило авторам сделать вывод о том, что патогенез резорбции костей пародонта может иметь общность с патогенезом развития костной деструкции при РА.

Теория, подтвержденная клинической практикой: применение генно-инженерных биологических препаратов при пародонтите

К настоящему времени в литературе имеются отдельные публикации, посвященные применению ГИБП при ПРД, в которых описывается эффективность данной терапевтической стратегии [71]. Кроме того, наличие тяжелого ПРД может указывать не только на необходимость осмотра и дальнейшего стоматологического лечения, но и на целесообразность назначения ГИБП. Уровень ФНОα в сыворотке может коррелировать с тяжестью ПРД у пациентов с РА, а терапия иФНОα может оказать благоприятное влияние на течение ПРД. Так, группой американских ученых была проведена работа по оценке влияния иФНОα на клинико-иммунологические показатели РА и ПРД [72]. В исследование было включено 10 пациентов с РА, которым регулярно проводили инфузии инфликсимаба по 200 мг (группа 1), 10 пациентов с РА, не получавших иФНОα (группа 2), и 10 здоровых людей (контроль — группа 3). Анализ полученных данных показал наибольшее значение индекса поражения десен в группе 2. В группе 1 в меньшей степени отмечалась склонность к кровоточивости при проведении зондирования, выявлена тенденция к меньшим показателям глубины зонди-

рования и зафиксированы минимальные показатели потери зубов в сравнении с другими подгруппами. Обнаружена достоверная положительная корреляция между уровнем ФНО α в секрете десен и потерей зубов. Авторы считают, что подавление активности провоспалительных цитокинов при назначении иФНО α может благоприятно повлиять на течение ПРД. J. O. Pers и соавт. [58] оценивали эффект терапии инфликсимабом при ПРД у 40 пациентов с РА. Однако проводимая терапия не уменьшила выраженность воспаления десен, несмотря на противовоспалительное воздействие препарата, которое может препятствовать увеличению бактериального роста в ПК. В то же время в двух недавних исследованиях был продемонстрирован позитивный эффект ритуксимаба и тоцилизумаба на течение ПРД у пациентов с РА [73, 74]. Эти данные свидетельствуют о том, что использование ГИБП у пациентов с РА может благоприятно повлиять на течение сопутствующего ПРД.

Подводя итоги, можно с уверенностью говорить о важной роли микробиоты в развитии РЗ, и в первую очередь – РА. Разнообразие микроорганизмов, участвующих в его патогенезе, крайне велико и на сегодняшний

момент остается до конца не изученным. Полученные к настоящему времени результаты исследований обосновывают необходимость тесного контакта ревматологов и стоматологов, а также проведения скринингового иммунологического обследования лиц с ПРД, особенно в раннем возрасте, с целью профилактики развития РА и других РЗ. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования патогенеза РА и ПРД. Выявление общих механизмов развития этих двух заболеваний может способствовать созданию препаратов, воздействующих одновременно на РА и ПРД.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):339-43 [Nasonov EL, Lila AM, Galushko EA, Amirdzhanova VN. Strategy for development of rheumatology: From scientific achievements to practical health-care. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):339-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343.
2. Насонов ЕЛ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 123-37 [Nasonov EL. Application of genetically engineered biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 123-37 (In Russ.)].
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
4. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
5. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):199-205 [Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):199-205 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-199-205
6. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-14. doi: 10.1038/nature11234
7. Pischon N, Pischon T, Krüger J, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*. 2008 Jun;79(6):979-86. doi: 10.1902/jop.2008.070501
8. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69:137-43. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.006
9. Anonymous. American academy of periodontology task force report on the update to the 1999 classification of periodontal diseases and conditions. *J Periodontol*. 2015;86(7):835-8. doi: 10.1902/jop.2015.157001
10. Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand*. 2005 Oct;63(5):284-93. doi: 10.1080/00016350510020043
11. Craig RG, Boylan R, Yip J, et al. Serum IgG antibody response to periodontal pathogens in minority populations: relationship to periodontal disease status and progression. *J Periodontol Res*. 2002;37:132-46. doi: 10.1034/j.1600-0765.2002.00031.x
12. Quedraogo DD, Tiendrebeogo J, Guiguimde PL, et al. Periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis in Sub-Saharan Africa: A case-control study. *Joint Bone Spine*. 2017 Jan;84(1):113-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.02.014. Epub 2016 Mar 17.
13. Havemose-Poulsen A, Sorensen LK, Stoltze K, et al. Cytokine profiles in peripheral blood and whole blood cell cultures associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2005 Dec;76(12):2276-85. doi: 10.1902/jop.2005.76.12.2276
14. De Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):70-6. Epub 2007 Nov 15.
15. Chen HH, Huang N, Chen YM, et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, casecontrol study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1206-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201593
16. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72:779-87. doi: 10.1902/jop.2001.72.6.779
17. Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:905-9. doi: 10.1136/ard.2005.036913

18. Stein J, Reichert S, Gautsch A, et al. Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/or chronic periodontitis? *J Periodontol Res.* 2003;38:508-17. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.00683.x
19. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002-17. doi: 10.1128/JB.00542-10
20. Smolik I, Robinson D, El-Gabalawy HS. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations. *Compend Contin Educ Dent.* 2009 May;30(4):188-90, 192, 194 passim; quiz 198, 210.
21. Van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, et al. Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol.* 2002;29:1023-8. doi: 10.1034/j.1600-051X.2002.291107.x
22. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown on maintenance care. *J Clin Periodontol.* 1996;23:346-54. doi: 10.1111/j.1600-051X.1996.tb00556.x
23. Moen K, Brun JG, Madland TM, et al. Immunoglobulin G and A antibody responses to Bacteroides forsythus and Prevotella intermedia in sera and synovial fluids of arthritis patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10:1043-50.
24. Rams TE, Listgarten MA, Slots J. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis subgingival presence, species-specific serum immunoglobulin G antibody levels, and periodontitis disease recurrence. *J Periodontol Res.* 2006;41:228-34. doi: 10.1111/j.1600-0765.2005.00860.x
25. Furuichi Y, Shimotsu A, Ito H, et al. Associations of periodontal status with general health conditions and serum antibody titers for Porphyromonas gingivalis and Actinobacillus actinomycetemcomitans. *J Periodontol.* 2003;74:1491-7. doi: 10.1902/jop.2003.74.10.1491
26. Van Winkelhoff AJ, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, et al. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72:666-71. doi: 10.1902/jop.2001.72.5.666
27. Contreras A, Umeda M, Chen C, et al. Relationship between herpes viruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria. *J Periodontol* 1999;70:478-84. doi: 10.1902/jop.1999.70.5.478
28. Slots J, Kamma JJ, Sugar C. The herpes virus – Porphyromonas gingivalis periodontitis axis. *J Periodontol Res.* 2003;38:318-23. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.00659.x
29. Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, et al. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontol Res.* 2005;40:97-104. doi: 10.1111/j.1600-0765.2005.00770.x
30. Martinez-Martinez RE, Abud-Mendoza C, Patino-Marin N, et al. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J Clin Periodontol.* 2009;36:1004-10. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x
31. Moen K, Brun JG, Valen M, et al. Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:656-63.
32. Berglundh T, Donati M. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32 Suppl. 6:87-107. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00820.x
33. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000;71:1535-45. doi: 10.1902/jop.2000.71.10.1535
34. Cutler CW, Jotwani R, Palucka KA, et al. Evidence and a novel hypothesis for the role of dendritic cells and Porphyromonas gingivalis in adult periodontitis. *J Periodontol Res.* 1999;34:406-12. doi: 10.1111/j.1600-0765.1999.tb02274.x
35. Nakajima T, Ueki-Maruyama K, Oda T, et al. Regulatory T-cells infiltrate periodontal disease tissues. *J Dent Res.* 2005;84:639-43. doi: 10.1177/154405910508400711
36. Zitzmann NU, Berglundh T, Lindhe J. Inflammatory lesions in the gingiva following resective/non-resective periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 2005;32:139-46. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00649.x
37. Moshref M, Mashhadi-Abbass F, Sargolzaei S, et al. Extramedullary plasmocytoma of the gingiva. *Arch Iran Med.* 2007;10:91-3.
38. Kinane DF, Lappin DF, Koulouri O, et al. Humoral immune responses in periodontal disease may have mucosal and systemic immune features. *Clin Exp Immunol.* 1999;115:534-41. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00819.x
39. Nakajima T, Amanuma R, Ueki-Maruyama J, et al. CXCL13 expression and follicular dendritic cells in relation to B-cell infiltration in periodontal disease tissues. *J Periodontol Res.* 2008;43:635-41. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01042.x
40. Harada Y, Han X, Yamashita K, et al. Effect of adoptive transfer of antigen-specific B cells on periodontal bone resorption. *J Periodontol Res.* 2006;41:101-7. doi: 10.1111/j.1600-0765.2005.00839.x
41. Gemmell E, Carter CL, Hart DN, et al. Antigen-presenting cells in human periodontal disease tissues. *Oral Microbiol Immunol.* 2002;17:388-93. doi: 10.1034/j.1399-302X.2002.170609.x
42. Berglundh T, Donati M, Zitzmann N. B cells in periodontitis: friends or enemies? *Periodontology.* 2007;45:51-66. doi: 10.1111/j.1600-0757.2007.00223.x
43. Faizuddin M, Bharathi SH, Rohini NV. Estimation of interleukin-1beta levels in the gingival crevicular fluid in health and in inflammatory periodontal disease. *J Periodontol Res.* 2003;38:111-4. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.01649.x
44. Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, et al. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and pgE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2006;33:605-11. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00961.x
45. Kobayashi T, Ito S, Kuroda T, et al. The interleukin-1 and Fcgamma receptor gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78:2311-8. doi: 10.1902/jop.2007.070136
46. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, et al. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32:383-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00684.x
47. Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood.* 2007;109:3794-802. doi: 10.1182/blood-2005-09-010116
48. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol.* 2007;34:367-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01061.x
49. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol.* 2006;169:987-98. doi: 10.2353/ajpath.2006.060180
50. Lu HK, Chen YL, Chang HC, et al. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res.* 2006;41:354-60. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00883.x
51. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Differential expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *J Periodontol Res.* 2007;42:287-93. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00946.x
52. Taubman MA, Valverde P, Han X, et al. Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. *J Periodontol.* 2005;76 Suppl. 11:2033-41. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2033
53. Han X, Kawai T, Eastcott JW, et al. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *J Immunol.* 2006;176:625-31. doi: 10.4049/jimmunol.176.1.625

54. Colucci S, Mori G, Brunetti G, et al. Interleukin-7 production by B lymphocytes affects the T cell-dependent osteoclast formation in an in vitro model derived from human periodontitis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18 Suppl. 3:13-9.
55. Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasodom A, et al. RANKL upregulation associated with periodontitis and Porphyromonas gingivalis. *J Periodontol*. 2007;78:1062-9. doi: 10.1902/jop.2007.060398
56. Belibasakis GN, Bostanci N, Hashim A, et al. Regulation of RANKL and OPG gene expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells by Porphyromonas gingivalis: a putative role of the Arg-gingipains. *Microb Pathog*. 2007;43:46-53. doi: 10.1016/j.micpath.2007.03.001
57. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bonemineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1495-9. doi: 10.1136/ard.2005.044198
58. Pers JO, Saraux A, Pierre R, et al. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2008;79:1645-51. doi: 10.1902/jop.2008.070616
59. Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol*. 2006;21:12-20. doi: 10.1111/j.1399-302X.2005.00245.x
60. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, et al. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*. 2004;28:311-8. doi: 10.1007/s10753-004-6641-z
61. Hamevose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2006;77:280-8. doi: 10.1902/jop.2006.050051
62. Molitor JA, Alonso A, Wener MH, et al. Moderate to severe adult periodontitis increases risk of rheumatoid arthritis in non-smokers and is associated with elevated ACPA titers: the ARIC study. *Arthritis Rheum*. 2009;60 Suppl. 10:S433.
63. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, et al. Porphyromonas gingivalis and Disease-Related Autoantibodies in Individuals at Increased Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Nov;64(11):3522-30. doi: 10.1002/art.34595
64. Nesse W, Westra J, van der Wal JE, et al. The periodontium contains citrullinated proteins, PAD-2 enzymes and HC Gp-39. *Arthritis Rheum*. 2009;60(Suppl.10):S434-5.
65. Soory M. Periodontal diseases and rheumatoid arthritis: a coincident model for therapeutic intervention? *Curr Drug Metab*. 2007;8:750-7. doi: 10.2174/138920007782798162
66. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Thymic Hassall's corpuscles, regulatory T cells, and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:347-55. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.010
67. Seror R, Gall-David S, Bonnaure-Mallet M. Association of Anti-Porphyromonas gingivalis Antibody Titers With Nonsmoking Status in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(7):1729-37. doi: 10.1002/art.39118
68. Arvikar SL, Collier DS, Fisher MC, et al. Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R109. doi: 10.1186/ar4289
69. Pers JO, d'Arbonneau F, Devauchelle-Pensec V, et al. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjögren's syndrome? *Arthritis Rheum*. 2005 Aug;52(8):2411-4. doi: 10.1002/art.21205
70. Kuru B, McCullough MJ, Yilmaz S, Porter SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren syndrome patients. *J Clin Periodontol*. 2002 Feb;29(2):92-102. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290202.x
71. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*. 2009;80:535-40. doi: 10.1902/jop.2009.080447
72. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*. 2009 Sep;80:1414-20. doi: 10.1902/jop.2009.090015
73. Coat J, Demoersman J, Beuzit S, et al. Anti-B lymphocyte immunotherapy is associated with improvement of periodontal status in subjects with rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2015;42:817-23. doi: 10.1111/jcpe.12433
74. Kobayashi T, Okada M, Ito S, et al. Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2014;85:57-67. doi: 10.1902/jop.2013.120696