

С. І. Сміян^{2,3}, І. П. Мазур¹, І. І. Білозецький^{2,3}

Генералізований пародонтит і ревматоїдний артрит: імунологічні аспекти взаємообтяження

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ,
²ДВНЗ «Тернопільський медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
³КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня»

Ключові слова: ревматоїдний артрит, генералізований пародонтит, тумор-некротичний фактор альфа.

Поєднання ревматоїдного артриту і пародонтиту може мати несприятливе прогностичне значення для обох захворювань. З метою вивчення взаємозв'язків між перебігом генералізованого пародонтиту та вмістом тумор-некротичного фактора альфа (TNF- α) обстежили 60 хворих на ревматоїдний артрит. Встановили, що маркери активності й агресії ревматоїдного артриту, такі як наявність ревматоїдного фактора, антитіл до циклічного цитрулінового пептиду та збільшений вміст TNF- α , відіграють вагомую роль у прогресуванні пародонтиту.

Генерализованный пародонтит и ревматоидный артрит: иммунологические аспекты взаимоотношения

С. И. Смиян, И. П. Мазур, И. И. Билозетский

Сочетание ревматоидного артрита и пародонтита может иметь неблагоприятное прогностическое значение для обоих заболеваний. С целью изучения взаимосвязей между течением генерализованного пародонтита у больных ревматоидным артритом и содержанием тумор-некротического фактора альфа (TNF- α) обследовали 60 больных ревматоидным артритом. Установили, что маркеры активности и агрессии ревматоидного артрита, такие как наличие ревматоидного фактора, антител к циклическому цитрулиновому пептиду и увеличенное содержание TNF- α , играют весомую роль в прогрессировании пародонтита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генерализованный пародонтит, тумор-некротический фактор альфа.

Патология. – 2014. – №3 (32). – С. 16–21

Generalized periodontitis and rheumatoid arthritis: imunological aspects of mutual aggravation

S. I. Smiyan, I. P. Mazur, I. I. Bilozetskyi

Aim. The combination of rheumatoid arthritis and periodontitis may have an adverse prognostic significance for both diseases.

Methods and results. In order to study the relationships between generalized periodontitis course and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) level 60 patients with rheumatoid arthritis were examined.

Conclusion. It was established that markers of activity and aggression of rheumatoid arthritis, such as the presence of rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide and increased level of TNF- α , play a key role in the progression of periodontitis.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Periodontal Diseases, Tumor Necrosis Factor-alpha.

Pathologia. 2014; №3 (32): 16–21

Дані сучасних досліджень в галузі стоматології і ревматології засвідчують, що, з одного боку, ревматоїдний артрит (РА) частіше діагностують у хворих на пародонтит, з іншого, – в пацієнтів із РА поширеність генералізованого пародонтиту (ГП) удвічі перевищує середні показники в загальній популяції. Дослідження акцентують на необхідності профілактики й адекватної стоматологічної допомоги в пацієнтів із РА [1]. Враховуючи частоту пародонтиту та деяких спільних фізіологічних і патологічних механізмів, є необхідність у клінічних випробуваннях для оцінювання лікування пародонта як можливості покращити біологічні та клінічні параметри РА. Протягом останніх років велика увага надається вивченню впливу існування антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АТ до ЦЦП) за умов РА на глибину уражень ротової порожнини. Встановлено, що за серозитивного РА поширеність хронічного пародонтиту вища і ступінь ураження більший [2,3]. Але, з іншого боку, в численних роботах підкреслюється важливість запального навантаження при хронічних захворюваннях за умов їхнього прогресування із втягненням у патоло-

гічний процес прозапальних цитокінів, тумор-некротичного фактора альфа (TNF- α), з якими пов'язані значні періодонтальні втрати у пацієнтів із РА [4,5].

TNF- α індукуює синтез простагландинів, лейкотрієнів, тромбоцит-активуючого фактора, закису азоту (NO) і прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6. Поряд з цим TNF- α пригнічує синтез протеогліканів і стимулює резорбцію кістки. ІЛ-1 пов'язаний з клітинною інфільтрацією синовії та ерозивним процесом у хрящі. Цитокіни при РА беруть участь у формуванні васкуляризованої грануляційної тканини (паннуса), яка руйнує суглобовий хрящ і кістку. У деструктивних процесах при РА беруть участь також металопротеїнази (ММП). ММП синтезуються синовіальними фібробластами і моноцитами. TNF- α та ІЛ-1 індукують синтез ММП хондроцитами і синовіальними фібробластами, внаслідок чого знижується продукція колаген-синтетази і протеогліканів. Дотепер є оригінальні дані щодо автоімунних механізмів залежно від важкості процесу при ГП. Обстеження констатують підвищений синтез колагену I типу, який своєю чергою підвищує рівень антиген-реактивних лімфоцитів і сти-

мулює утворення автоантитіл проти колагену I типу. Інтенсивність цих процесів посилює запалення, пародонтит відповідно стає більш агресивним [6].

Отже, в результаті комплексного впливу різних механізмів прогресує ураження суглобів. При ГП відбуваються аналогічні імунні процеси і виявляється схожий цитокіновий профіль. Прогресування пародонтиту асоціюється, з одного боку, з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів насамперед TNF- α та IL-1, з іншого, – зниженням синтезу IL-10 і фактора росту пухлини. Стан екстрацелюлярного матриксу при обох захворюваннях визначається співвідношенням ММП та їх інгібіторів. Кісткова резорбція залежить від балансу процесів синтезу і резорбції кісткової тканини. На кісткову резорбцію впливають простагландин E₂, TNF- α , IL-1 та IL-6. У цілому як РА, так і ГП пов'язані з подібними генетичними факторами, котрі контролюють імунну відповідь, синтез антитіл і патологію м'яких тканин і кістки. Серед системних факторів ризику, що призводять до зниження резистентності організму і створюють схильність до виникнення захворювань пародонта, варто відзначити РА. Патогенез цього захворювання відрізняється вираженою гетерогенністю. Однак загально визнана провідна роль належить поєднаним змінам клітинної і гуморальної ланок імунітету. За результатами наукових досліджень встановили, що клінічні прояви ГП зумовлені формою і варіантом перебігу РА. Виразені запально-деструктивні зміни у тканинах пародонта характерні для ГП I–II ступенів; II ступінь із загостренням середньої важкості виявили тільки у хворих із системними проявами РА. У хворих на ГП, що асоційований із суглобовою формою РА (серонегативний варіант), превалювали клінічні ознаки перебігу, при якому провідними були деструктивні процеси альвеолярної кістки з менше вираженими ознаками запалення в м'яких тканинах пародонта [7].

Мета роботи

Вивчити взаємозв'язки між перебігом ГП у хворих на РА та вмістом TNF- α .

Пацієнти і методи дослідження

Провели комплексне дослідження, в якому взяли участь 60 хворих на РА віком від 49 до 68 років. Обстеження пацієнтів здійснили за традиційною методикою: збір анамнезу, огляд, пальпація органів і тканин рота, інструментальне обстеження, ортопантомографія, визначення рентгенологічних та пародонтальних індексів. Лабораторне обстеження пацієнтів включало загальний та біохімічний аналізи крові, визначення рівнів С-реактивного протеїну (СРП) та ревматоїдного фактора (РФ) методом латекс-аглоїтинації, оцінювання титру (АТ до ЦЦП) методом ELISA (діагностична межа ≥ 15 ум. од./мл). Для характеристики активності РА використовували шкалу активності хвороби DAS28 (із включенням у формулу для розрахунку як значення ШОЕ, так і СРП). Для оцінювання цитокінового статусу в обстежених осіб визначали вміст у крові і слині TNF- α методом твердофазного ІФА з використанням моноклональних антитіл. Метод ґрунтується на реакції взаємодії антигена з антитілом. Для виявлення імунних комплексів використовується фермент, яким попередньо помічається компонент імунного комплексу (антиген або

антитіло). Візуалізація наявності ферменту, а відповідно і речовини, що визначається методом ІФА, досягається застосуванням хромогену – речовини, що надає забарвлення під впливом ферменту. Кількість імунних комплексів оцінюють за каталітичною активністю ферментної мітки, тобто за інтенсивністю забарвлення. Ми використовували «сендвіч»-метод ІФА для виявлення антигенів із використанням набору реагентів А-8756 (ІФА-БЕСТ із використанням наборів візців RnDSystem Inc. США). Облікували результати дослідження за допомогою фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 450 нм, встановлюючи нульове поглинання по лунці зі стандартом 0. Концентрацію цитокінів визначали за калібрувальним графіком.

Статистично результати опрацювали після створення бази даних у редакторі SPSS 20,0 (Statistical Package for the Social Sciences), використовуючи методи варіаційної статистики. Залежно від типу даних (якісні, кількісні), закону розподілу, парного або множинного порівняння використовували параметричні (коефіцієнт Стьюдента – t) і непараметричні (U-критерій Манна-Вітні) критерії. Силу та направленість зв'язків між кількісними чи якісними параметрами визначали за допомогою парного коефіцієнта рангової лінійної кореляції Спірмена (r). Рівень значущості приймали на рівні $p < 0,05$. Також використали три різних методи кластеризації, що базуються на різних математичних теоріях: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка). При послідовному порівнянні показників TNF- α слини і крові в пацієнтів та клініко-лабораторними показниками РА, вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при $p^* = p/k$, де k – кількість парних порівнянь).

Результати та їх обговорення

Серед хворих з верифікованим діагнозом РА, яких обстежили, 13,3 % мали здоровий пародонт, 86,7 % – ознаки ГП, серед них – у 35 % ГП I ступеня, 30 % – II ступеня, 21,7 % – III ступеня.

Беручи до уваги те, що РА розглядається як автоімунне захворювання, тоді як пародонтит має інфекційну етіологію зі складною запальною реакцією, вважають, що генетичні чинники є рушійною проблемою імунологічних зсувів за умов цих захворювань [8]. Відомо, що TNF- α , прозапальні цитокіни регулюють каскад запальних явищ як за РА, так і за ГП, унаслідок чого представляють особливий інтерес для розуміння імунних реакцій стосовно взаємообтяження цих захворювань [9]. TNF- α виділяється у відповідь на дію побічних продуктів життєдіяльності бактерій, індукує синтез СРП і IL-1, який своєю чергою регулює NF κ B-остеопротегерин-RANKL і викликає активацію остеокластів. Ці запальні процеси призводять до резорбції кістки як за причиною РА, остеопорозу, так і за ГП [10]. Чим вищий рівень прозапальних цитокінів у слині та місці, де є *P. gingivalis*, тим важчий перебіг патології пародонта, а також РА та остеопорозу [11].

Деякі автори, результати досліджень яких опубліковані у 2014 році, вважають, що рівень TNF- α у слині є

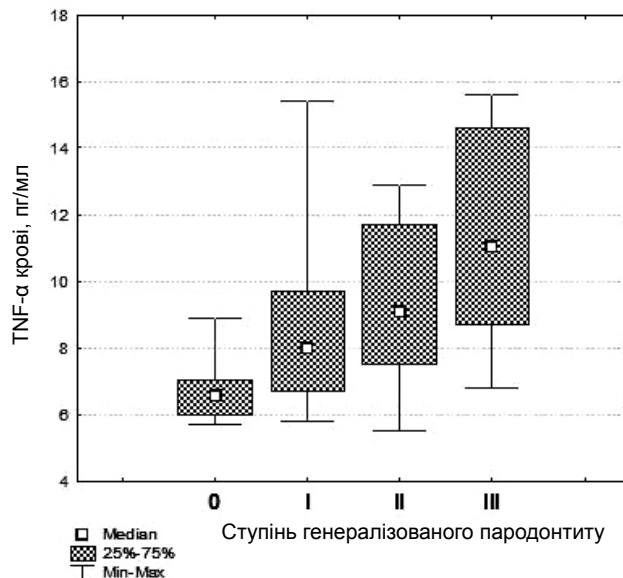
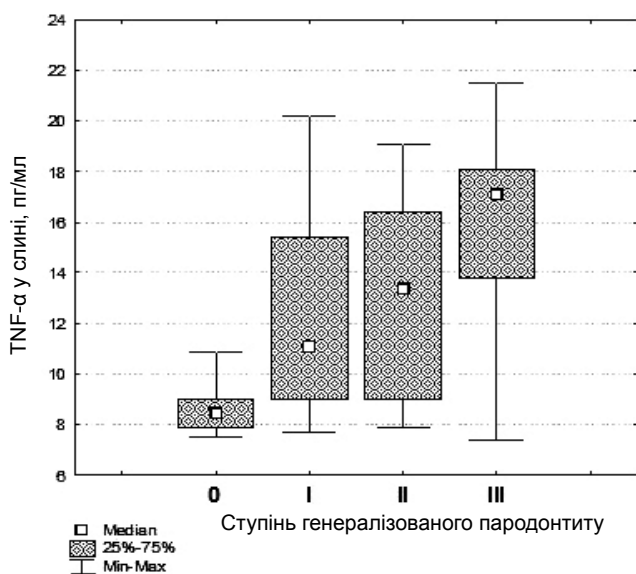


Рис. 1. Рівень TNF-α у пацієнтів із різним ступенем ГП.

Примітка: 0 – пацієнти зі здоровим пародонтом, I – пацієнти з генералізованим пародонтитом I ступеня, II – пацієнти з генералізованим пародонтитом II ступеня, III – пацієнти з генералізованим пародонтитом III ступеня.

потенційним маркером деструкції при захворюваннях пародонта [12], тому доцільним було вивчити і зіставити рівень цього цитокіну у крові і слині хворих в аспекті важкості РА і ГП.

Аналіз вмісту TNF-α у слині і крові (рис. 1) свідчив про вірогідні відмінності ($p < 0,05$) показника у пацієнтів із ГП та осіб зі здоровим пародонтом. За аналізом порівняння цього показника між ступенями ГП встановлена тенденція до наростання з вірогідними відмінностями між пацієнтами з I і III ступенями. Слід відзначити, що аналогічні результати отримали за рівнем TNF-α як в сироватці крові, так і у слині.

Під час проведення дисперсійного аналізу Краскла – Уолліса статистичних характеристик показників TNF-α у слині та крові хворих на РА з'ясовано, що критерій Краскла – Уолліса (H) за обома параметрами високо значущий: H (кров)=14,34 ($p=0,0025$), H (слина)=16,24 ($p=0,0010$). Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп пацієнтів статистично значуще відрізняються між собою, а рівень досліджених показників залежить від належності пацієнтів до тієї чи іншої групи, тобто від ступеня ГП.

Наукові дослідження показали, що АТ до ЦЦП на додаток до РФ передують початку РА і володіють високою прогностичною цінністю [13]. У 2004 році Е. Розенштейн та співавт. [14] представили гіпотезу, що наявність *P. gingivalis* сприяє підвищеному синтезу цих антитіл, і саме цей факт може бути чинником розвитку РА. Одночасно доведено, що підвищений рівень АТ до ЦЦП спостерігається в яснах пацієнтів із пародонтитом, що призводить до утворення імунних комплексів, які можуть бути пов'язані із запальними клітинами через рецептори Fc, і викликає викид медіаторів запалення та відіграє вагомий роль у втраті автотолерантності [15,16]. Тому наступним етапом нашої роботи було встановити взаємозв'язки між рівнем прогизапального цитокіну та вмістом, фактом наявності АТ до ЦЦП.

Порівняли рівні TNF-α у слині та крові пацієнтів із РА залежно від наявності АТ до ЦЦП (табл. 1).

Таблиця 1
Статистичні характеристики показників TNF-α у слині та крові хворих на РА залежно від наявності АТ до ССР ($\bar{X} \pm S$)

Показник	Хворі на РА	
	з наявністю АТ до ЦЦП (n=30)	без наявності АТ до ЦЦП (n=30)
TNF-α слини, пг/мл	14,46±4,28	11,22±3,61
TNF-α крові, пг/мл	10,09±2,98	8,22±2,31

Визначили, що пацієнти з наявністю АТ до ЦЦП мали рівень TNF-α слини статистично значуще вищий, ніж хворі без АТ до ЦЦП ($t=3,17$, $p=0,0024$). Для оцінювання зв'язку між якісною ознакою (наявність АТ до ЦЦП) та кількісною ознакою (рівень TNF-α слини) використовували бісеріальний коефіцієнт кореляції. У цьому випадку він показував наявність сильного зв'язку між обраними ознаками ($r_{bs}=0,7$, $t=7,1$, $p<0,01$). Також виявили статистично значуще вищий рівень TNF-α крові у пацієнтів із наявністю АТ до ЦЦП ($t=2,72$, $p=0,0086$). Встановили зв'язок між якісною ознакою (наявність АТ до ЦЦП) та кількісною ознакою (рівень TNF-α крові), для чого використовували бісеріальний коефіцієнт кореляції ($r_{bs}=0,43$, $t=3,61$, $p<0,05$).

Аналогічно (залежно від варіанту РА) зіставили рівні TNF-α у слині та крові пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2
Статистичні характеристики показників TNF-α у слині та крові хворих на РА залежно від варіанту РА ($\bar{X} \pm S$)

Показник	Хворі на РА	
	Серопозитивний РА (n=50)	Серонегативний РА (n=10)
TNF-α слини, пг/мл	13,62±4,15	8,92±2,07
TNF-α крові, пг/мл	9,64±2,80	6,73±1,09

Кореляційні зв'язки (коефіцієнт Спірмена (r)) між рівнем TNF- α і клініко-лабораторними характеристиками РА

Показник	TNF- α у слині, пг/мл			TNF- α у крові, пг/мл		
	r_s	t (N-2)	P	r_s	t (N-2)	P
ВАШ, мм	0,228908	1,790860	0,078534	0,160151	1,235621	0,221581
РФ, ум. од./мл	0,285025	2,264626	0,027289	0,311012	2,492197	0,015575
АТ до ЦЦП, ум. од./мл	0,258334	2,036546	0,046270	0,209780	1,633993	0,107677
СРП, г/л	0,061505	0,469294	0,640619	0,063642	0,485668	0,629032
DAS28	0,236542	1,854062	0,068817	0,228945	1,791165	0,078485

Визначили, що пацієнти з серопозитивним РА мали рівень TNF- α слини статистично значуще вищий, ніж хворі з серонегативним РА, причому вірогідну різницю було знайдено як за середніми арифметичними ($t=3,48$, $p=0,001$), так і за дисперсіями ($F=4,01$, $p=0,03056$). Для оцінювання зв'язку між якісною (серопозитивний або серонегативний РА) та кількісною ознаками (рівень TNF- α слини) використовували бісеріальний коефіцієнт кореляції. У цьому випадку він показував наявність сильного зв'язку між обраними ознаками ($r_{bs}=0,74$, $t=8,28$, $p<0,01$). Також з'ясували статистично значуще вищий рівень TNF- α крові у пацієнтів із серопозитивним РА ($t=3,21$, $p=0,0021$). Вірогідну різницю одержали і за дисперсіями ($F=6,63$, $p=0,0047$). Встановили зв'язок між варіантом перебігу РА та рівнем TNF- α крові ($r_{bs}=0,50$, $t=4,36$, $p<0,05$).

Не знайдена залежність між артралгічним статусом за візуальною шкалою болю (ВАШ), вмістом СРП та активністю РА. Поряд із тим встановили незначні кореляційні зв'язки між показником, який вивчили, та рівнем РФ і АТ до ЦЦП (табл. 3), що свідчить про значущу роль системного запалення в розвитку і прогресуванні патології пародонта. Але слід відзначити, що вагому роль відіграють не показники титру АТ до ЦЦП чи РФ, а сам факт їх наявності, який свідчить про агресивний перебіг захворювання.

Висновки сучасних наукових досліджень підтверджують, що ушкодження тканин пародонта відбувається не безпосередньо від токсичності бактеріальних факторів, а від здатності бактеріальних компонентів впливати на імунну відповідь. Отже, пародонтит є своєрідним побічним продуктом від дизрегуляції імунної системи господаря (пацієнта) [17]. У дослідженні підтвердили це припущення і показали, що важкість ГП корелює зі збільшенням TNF- α в сироватці крові і слині, а також із маркерами активності запального процесу (АТ до ЦЦП і РФ).

Лікування ГП без зниження активності РА гіпотетично не буде ефективним, тому що наявність в організмі агресивних факторів запалення в кінцевому результаті призводитиме до прогресування деструктивних змін. Дотепер існує кілька досліджень, де оцінюється вплив

лікування РА на перебіг ГП. Резюме висновків із деяких досліджень включає факт, що сучасна терапія з використанням базисних препаратів може маскувати вплив РА на розвиток пародонтиту, оскільки його ступінь може коливатись і бути контрольованим за допомогою хворобомодифікуючих і протизапальних препаратів, які використовуються протягом тривалого часу [18]. Результати наукових досліджень містять доволі переконливі дані щодо позитивного ефекту інгібіторів TNF- α в лікуванні РА на перебіг ГП. Сьогодні біологічна терапія в напрямі пригнічення запального процесу за умов агресивного ГП оцінена тільки у пацієнтів із РА і хворобою Крона [19,20]. З іншого боку, автори повідомляють, що успішне лікування ГП сприяє покращанню симптоматики РА [2].

Звичайно, зараз використання біологічних агентів та хворобомодифікуючих препаратів не може використовуватись для лікування ГП, але додаткова інформація про вплив таких препаратів може бути важливою для сучасного розуміння механізмів виникнення і контролю пародонтиту.

Висновки

Маркери активності і агресії РА, такі як TNF- α , відіграють вагому роль у прогресуванні ГП, що представлено збільшенням вмісту TNF- α у слині і вірогідним зростанням його рівня залежно від ступеня ГП. Оцінювання зв'язку між якісною ознакою (наявність АТ до ЦЦП) і рівнем TNF- α слини показало наявність сильного зв'язку між обраними ознаками ($r_{bs}=0,7$, $t=7,1$, $p<0,01$).

Перспективи подальших досліджень. Наведені дані дають змогу розширити і підтвердити сучасні погляди на взаємозв'язок між ГП і РА, засвідчуючи, що пародонтопатогенна мікрофлора відіграє важливу етіологічну роль як у розвитку запальних захворювань пародонта, так і в ініціації та прогресуванні РА. Надалі дослідження матимуть міждисциплінарний характер і повинні виконуватись для підвищення знань і розвитку клінічних стратегій, що дасть можливість визначити глибинні механізми цього взаємозв'язку та на більш високому рівні підійти до планування ефективних профілактичних і терапевтичних підходів, що спрямовуватимуться на запобігання розвитку цих патологічних станів.

Список літератури

1. Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis / S.L. Arvikar, D.S. Collier, M.C. Fisher et al. // Arthritis Res. Ther. – 2013. – Vol. 15. – №5. – P. 109.
2. Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial / P. Monsarrat,

- J.N. Vergnes, A. Cantagrel et al. // *Trials*. – 2013. – Vol. 14. – P. 253.
3. Rajkarnikar J. Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis / J. Rajkarnikar, B.S. Thomas, S.K. Rao / *Kathmandu Univ. Med. J (KUMJ)*. – 2013. – Vol. 11(41). – P. 22–26.
 4. El-Shinnawi U. Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: response to treatment / U. El-Shinnawi, M. Soory // *Recent. Pat. Endocr. Metab. Immune Drug. Discov.* – 2013. – Vol. 7. – №3. – P. 169–188.
 5. Periodontitis in systemic rheumatic diseases / P. De Pablo, I.L. Chapple, C.D. Buckley, T. Dietrich // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 5. – №4. – P. 218–224.
 6. Jashi L. Autoimmune mechanisms toward type I collagen during parodontitis / L. Jashi, N. Gogebashvili // *Georgian Med. News*. – 2014. – Vol. 229. – P. 26–28.
 7. Дмитриева Л.А. Сравнительная оценка состояния минерального обмена у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и системным остеопорозом / Л.А. Дмитриева, В.Г. Атрушкевич // *Маэстро стоматологии*. – 2009. – №1. – С. 30–33.
 8. Rutger Persson G. Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature [Электронный ресурс] / G. Rutger Persson // *J Oral Microbiol.* – 2012. – Vol. 4. – Режим доступа: <http://www.journaloforalmicrobiology.net>.
 9. Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee [Электронный ресурс] / S. Orita, T. Koshi, T. Mitsuka et al. // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2011. – Vol. 12. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com>.
 10. Preshaw P.M. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? / P.M. Preshaw, J.J. Taylor // *J. Clin. Periodontol.* – 2011. – Vol. 38. – №11. – P. 60–84.
 11. Porphyromonas gingivalis is associated with protease-activated receptor-2 up-regulation in chronic periodontitis / J.A. Fagundes, L.D. Monoo, V.T. Euzébio Alves et al. // *J Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. – P. 1596–1601.
 12. Salivary TNF-alpha: A potential marker of periodontal destruction / P. Singh, N.D. Gupta, A. Bey, S. Khan // *J Indian Soc. Periodontol.* – 2014. – Vol. 18. – №3. – P. 306–310.
 13. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis / S. Rantapää-Dahlqvist, B.A. de Jong, E. Berglin et al. // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – №10. – P. 2741–2749.
 14. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis / E.D. Rosenstein, R.A. Greenwald, L.J. Kushner, G. Weissmann // *Inflammation*. – 2004. – Vol. 28. – №6. – P. 311–318.
 15. Nair S. Role of autoimmune responses in periodontal disease [Электронный ресурс] / S. Nair, M. Faizuddin, J. Dharmapalan // *Autoimmune Dis.* – 2014. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com>
 16. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase / K. Lundberg, A. Kinloch, B.A. Fisher et al. // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58. – P. 3009–3019.
 17. Periodontal disease immunology: «double indemnity» inprotecting the host / J.L. Ebersole, D.R. Dawson 3rd, L.A. Morford et al. // *Periodontol 2000*. – 2013. – Vol. 62. – №1. – P. 163–202.
 18. Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults / M. Okada, T. Kobayashi, S. Ito et al. // *J Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. – P. 1433–1441.
 19. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis / J.O. Pers, A. Sarau, R. Pierre, P. Youinou // *J Periodontol.* – 2008. – Vol. 79. – P. 1645–1651.
 20. Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis / L.A. Miranda, A.G. Islabao, R.G. Fischer et al. // *J Periodontol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 1612–1619.

References

1. Arvikar, S., Collier, D., Fisher, M., Unizony, S., Cohen, G., McHugh, G., et al. (2013). Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 15, 109. doi:10.1186/ar4289.
2. Monsarrat, P., Vergnes, J., Cantagrel, A., Algans, N., Cousty, S., Kemoun, P., et al. (2013). Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials*, 14(1), 253. doi: 10.1186/1745-6215-14-253.
3. Rajkarnikar, J., Thomas, B., Rao, S. (2013). Inter-relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Kathmandu Univ Med J*, 41(1), 22–26.
4. El-Shinnawi, U., & Soory, M. (2013). Associations between periodontitis and systemic inflammatory diseases: response to treatment. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*, 7(3), 169–188.
5. de Pablo, P., Chapple, I., Buckley, C., & Dietrich, T. (2009). Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 5(4), 218–224. doi: 10.1038/nrrheum.2009.28.
6. Jashi, L., & Gogebashvili, N. (2014). Autoimmune mechanisms toward type I collagen during parodontitis. *Georgian medical news*, 229, 26–28.
7. Dmitrieva, L. A., & Atrushkevich, V. G. (2009). Sravnitel'naya ocenka sostoyaniya mineral'nogo obmena u pacientov s khronicheskim generalizovannym parodontitom i sistemnym osteoporozom [Comparative evaluation of mineral metabolism condition in patients with chronic generalized periodontitis and systemic osteoporosis]. *Maestro stomatologii*, 1, 30–33. [in Russian].
8. Persson, G. (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis-inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of oral microbiology*, 4. doi: 10.3402/jom.v4i0.11829. Retrieved from <http://www.journaloforalmicrobiology.net>.
9. Orita, S., Koshi, T., Mitsuka, T., Miyagi, M., Inoue, G., Arai, G., et al. (2011). Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee. *BMC musculoskeletal disorders*, 12(1), 144. doi:10.1186/1471-2474-12-144. Retrieved from <http://www.biomedcentral.com>.
10. Preshaw, P., & Taylor, J. (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *Journal of clinical periodontology*, 38(11), 60–84. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01671.x.
11. Fagundes, J. A., Monoo, L. D., Euzébio Alves, V. T., Pannuti, C. M., Cortelli, S. C., Cortelli, J. R., & Holzhausen, M. (2011). Porphyromonas gingivalis is associated with protease-activated receptor-2 up-regulation in chronic periodontitis. *J Periodontol*, 82, 1596–1601. doi: 10.1902/jop.2011.110073.
12. Singh, P., Gupta, N. D., Bey, A., Khan, S. (2014). Salivary TNF-alpha: A potential marker of periodontal destruction. *J Indian Soc Periodontol*, 18(3), 306–310. doi: 10.4103/0972-124X.134566.

13. Rantapaa-Dahlqvist, S., de Jong, B., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., et al (2003). Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(10), 2741–2749.
14. Rosenstein, E., Greenwald, R., Kushner, L., & Weissmann, G. (2004). Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation*, 28(6), 311–318. doi: 10.1007/s53-004-6641-z.
15. Nair, S., Faizuddin, M., & Dharmapalan, J. (2014). Role of autoimmune responses in periodontal disease. *Autoimmune Diseases*. doi: 10.1155/2014/596824. Retrieved from <http://www.hindawi.com>.
16. Lundberg, K., Kinloch, A., Fisher, B., Wegner, N., Wait, R., Charles, P., et al. (2008). Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis Rheum*, 58, 3009–3019. doi: 10.1002/art.23936.
17. Ebersole, J. L., Dawson, D. R. 3rd, Morford, L. A., Peayala, R., Miller, C. S., & Gonzalez, O. A. (2013). Periodontal disease immunology: «double indemnity» inprotecting the host. *Periodontol 2000*, 62(1), 163–202. doi: 10.1111/prd.12005.
18. Okada, M., Kobayashi, T., Ito, S., Yokoyama, T., Komatsu, Y., Abe, A., et al (2011). Antibody responses to periodontopathic bacteria in relation to rheumatoid arthritis in Japanese adults. *Journal of periodontology*, 82(10), 1433–1441. doi: 10.1902/jop.2011.110020.
19. Pers, J. O., Saraux, A., Pierre, R., & Youinou, P. (2008). Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 79, 1645–1651. doi: 10.1902/jop.2008.070616.
20. Miranda, L. A., Islabao, A. G., Fischer, R. G., Figueredo, C. M., Oppermann, R. V., & Gustafsson, A. (2007). Decreased interleukin-1beta and elastase in the gingival crevicular fluid of individuals undergoing anti-inflammatory treatment for rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, 78, 1612–1619. doi:10.1902/jop.2007.060520.

Відомості про авторів:

Сміян С. І., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини №2, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», КЗ «Тернопільська університетська лікарня», E-mail: smiyans@ukr.net.

Мазур І. П., д. мед. н., професор каф. стоматології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

Білозецький І. І., асистент каф. хірургічної стоматології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», КЗ «Тернопільська університетська лікарня».

Надійшла в редакцію 10.11. 2014 р.