

Коморбидность ревматоидного артрита и заболеваний пародонта

Д.И. Трухан[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

А.Ф. Сулимов, afsulimov@yandex.ru

Л.Ю. Трухан, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, larissa_trukhan@mail.ru

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что патология пародонта, сопровождающаяся воспалением полости рта и патологическими изменениями в микробиоме полости рта, индуцирует изменение микробиома кишечника (ось «рот – кишечник»), участвует в патогенезе системных заболеваний. Настоящий обзор сосредоточен на опубликованной литературе, с акцентом на последнее десятилетие, в которой оценивается, являются ли болезни пародонта, прежде всего пародонтит, и пародонтопатические бактерии, факторами риска развития ревматоидного артрита. В рамках обзора рассмотрены двусторонние связи между ревматоидным артритом и патологией пародонта, выделены основные звенья этой связи. *Porphyromonas gingivalis* и другие пародонтопатические бактерии могут способствовать развитию воспалительных заболеваний путем ремоделирования обычно доброкачественной кишечной микробиоты в дисбиотическую. *P. gingivalis* экспрессирует эндогенные цитруллинированные белки и собственный уникальный бактериальный фермент пептидил-аргининдеминазу, что приводит к образованию аутоантител к циклическому цитруллинированному пептиду и нарушению иммуноtolерантности у восприимчивых пациентов к ревматоидному артриту. Результаты клинических исследований показывают, что люди с пародонтитом и инфекцией *P. gingivalis* подвергаются риску развития ревматоидного артрита, что подтверждает результаты экспериментальных исследований. Нехирургическое пародонтологическое лечение, вероятно, эффективно в борьбе с ревматоидным артритом за счет снижения активности заболевания (в первую очередь DAS28 и СОЭ). Эти наблюдения свидетельствуют о важности здоровья пародонта и необходимости профилактики и раннего лечения пародонтита у больных ревматоидным артритом.

Ключевые слова: пародонтит, пародонтопатические бактерии, *Porphyromonas gingivalis*, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, микробиоценоз кишечника, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, ось «рот – кишечник», нехирургическое лечение пародонтита

Для цитирования: Трухан ДИ, Сулимов АФ, Трухан ЛЮ. Коморбидность ревматоидного артрита и заболеваний пародонта. *Медицинский совет*. 2024;18(5):288–297. <https://doi.org/10.21518/ms2024-079>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidity of rheumatoid arthritis and periodontal diseases

Dmitry I. Trukhan[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>, dmitry_trukhan@mail.ru

Anatoliy F. Sulimov, afsulimov@yandex.ru

Larissa Yu. Trukhan, <https://orcid.org/0000-0002-4721-6605>, larissa_trukhan@mail.ru

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

A growing body of evidence suggests that periodontal pathology, accompanied by oral inflammation and pathological changes in the oral microbiome, induces changes in the gut microbiome (oral-gut axis) and is involved in the pathogenesis of systemic diseases. This review focuses on the published literature, with an emphasis on the last decade, assessing whether periodontal disease, primarily periodontitis, and periodontopathic bacteria are risk factors for the development of rheumatoid arthritis. The review examines the bilateral connections between rheumatoid arthritis and periodontal pathology, and highlights the main links in this connection. *Porphyromonas gingivalis* and other periodontopathic bacteria may contribute to the development of inflammatory diseases by remodeling the normally benign gut microbiota into a dysbiotic one. *Porphyromonas gingivalis* expresses endogenous citrullinated proteins and its own unique bacterial enzyme, peptidyl arginine deiminase, leading to the formation of cyclic citrullinated peptide autoantibodies and impaired immunotolerance in susceptible patients. Results from clinical studies suggest that people with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* infection are at risk of developing rheumatoid arthritis, supporting findings from experimental studies. Non-surgical periodontal treatment is likely effective in controlling rheumatoid arthritis by reducing disease activity (primarily DAS28 and ESR). These observations highlight the importance of periodontal health and the need for prevention and early treatment of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: periodontitis, comorbidity, periodontopathic bacteria, *Porphyromonas gingivalis*, antibodies to cyclic citrullinated peptide, intestinal microbiome, hyperepithelial permeability syndrome, mouth-gut axis, non-surgical treatment of periodontitis

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивно-деструктивным артритом периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов [1].

В Федеральных клинических рекомендациях 2021 г. дано следующее определение: РА – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [2]. Гетерогенность патогенетических механизмов РА находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания, что позволяет рассматривать его не как «одну болезнь», а как клинко-иммунологический синдром.

Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 [3] до 2% [4].

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [5]. Пародонтит является шестым по распространенности заболеванием в мире и первой причиной потери зубов у взрослых [6].

Признаки хронического воспаления десен (гингивит, пародонтит) отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно у 50% населения США [7]. Американская академия пародонтологии рассматривает пародонтит как воспалительное заболевание бактериального происхождения [8].

Пародонтит нередко ошибочно трактуется исключительно как стоматологическое заболевание; является хроническим заболеванием, связанным с хроническим системным воспалением низкой (слабой) степени и эндотелиальной дисфункцией [9–11]. Фактором риска развития системного воспаления при пародонтите является попадание в кровь воспалительных/провоспалительных цитокинов и пародонтопатических бактерий, что, соответственно, может влиять на другие органы и системы организма [12–14].

В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма [15]. Существует две гипотезы относительно возможности хронической инфекции пародонта способствовать развитию системного воспаления. Первая заключается в том, что изменение

микробиоценоза полости рта и воспаление пародонта приводят к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, вызывая циркуляцию медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [16]. Вторая гипотеза (ось «рот – кишечник») также затрагивает изменение микробиоценоза полости рта, что может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов [17].

Взаимосвязь между ревматоидным артритом и пародонтитом исследуется уже более двух десятилетий [18–20]. В информационной базе PubMed по запросу «periodontitis + rheumatoid arthritis» от 31.01.2024 г. найдено 1 445 источников (за последние 10 лет – 919), из них 61 метаанализ и систематический обзор, 438 обзоров, 33 клинических исследования, в т. ч. 23 рандомизированных.

В настоящее время общепризнано, что имеется достаточно доказательств, чтобы заключить, что существует значительная и клинически значимая связь между РА и патологией пародонта [20–22]. РА и заболевания пародонта представляют собой хронические воспалительные заболевания, которые имеют сходную остеоклазию, аллельные гены человеческого лейкоцитарного антигена DR4 и иммунологический профиль, а также характерные цитокины [23]. Предполагается, что конститутивное перепроизводство провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6), играет патологическую роль в этих двух воспалительных заболеваниях [24]. Рассмотрим основные звенья этой связи.

ПАРОДОНТОПАТИЧЕСКИЕ БАКТЕРИИ

Porphyromonas gingivalis – грамотрицательный оральный анаэроб, участвующий в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина, используя факторы вирулентности (коллагеназа, трипсиноподобные ферменты гингипаинов, липополисахариды (ЛПС) и фимбрии), вызывающие дерегуляцию врожденных иммунных и воспалительных реакций [25], стимулировать секрецию воспалительных цитокинов, вызывая хроническое системное воспаление [26]. Факторы вирулентности способствуют коагрегации *P. gingivalis* с другими бактериями и образованию зубной биопленки [27].

Гипотеза краеугольного патогена предполагает, что *P. gingivalis* и некоторые другие микробные патогены с низкой распространенностью могут способствовать развитию воспалительных заболеваний путем ремоделирования обычно доброкачественной микробиоты в дисбиотическую [28].

P. gingivalis может проникать в ткани хозяина и выживать в них путем разрушения эпителиального барьера десны, интернализации в эпителиальные клетки

и усиления аутофагии в эпителиальных клетках. Дерегуляция системы комплемента, деградация антибактериальных пептидов и разрушение функций фагоцитов способствуют уклонению *P. gingivalis*. Также *P. gingivalis* может подавлять адаптивный иммунитет, что позволяет *P. gingivalis* существовать в тканях хозяина и вызывать персистентную воспалительную реакцию [29]. Его присутствие в тканях пародонта увеличивает секрецию многочисленных провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-8 и IL-1 β , что приводит к разрушению мягких тканей и связок десен [30].

Индукцированный ЛПС *P. gingivalis* пародонтит усиливает экспрессию воспалительных цитокинов (интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, активатор рецепторов лиганда NF- κ B и колониестимулирующий фактор макрофагов), образование остеокластов и потерю альвеолярной костной массы [31]. Лигатурно-индуцированный пародонтит с инфекцией *P. gingivalis* у крыс вызывал системное воспаление и резорбцию альвеолярной кости [32]. В экспериментальном исследовании [33] пероральное введение *P. gingivalis* приводило к значимой резорбции зубной альвеолярной кости ($P < 0,01$). Патогенные факторы пародонтальных бактерий и механический стресс активируют остеокласты и разрушают альвеолярную кость при пародонтите [34].

Разрушение костей опосредовано иммунной и воспалительной реакцией хозяина на микробное воздействие. Местный иммунный ответ против пародонтопатических бактерий нарушает гомеостатический баланс костеобразования и резорбции в пользу потери костной массы. Патогенные процессы деструктивных воспалительных заболеваний пародонта провоцируются микрофлорой поддесневого налета и такими факторами, как ЛПС, происходящие от специфических возбудителей [35]. Кроме этого, пародонтальный дисбиоз может способствовать или поддерживать резорбцию кости в отдаленных воспаленных суставах [36].

P. gingivalis имеет прямой доступ к системному кровообращению и эндотелию у пациентов с пародонтитом в результате транзиторной бактериемии [37]. *P. gingivalis* следует рассматривать как модифицируемый фактор ряда заболеваний [38].

P. gingivalis экспрессирует эндогенные цитруллинированные белки и собственный уникальный бактериальный фермент пептидил-аргининдеминазу (PAD) [39, 40], что приводит к образованию аутоантител к циклическому цитруллинированному пептиду (АСРА) и нарушению иммунотолерантности у восприимчивых пациентов к ревматоидному артриту [41]. PAD обладает способностью превращать остатки аргинина в белках в цитруллин. Цитруллинирование белка изменяет структуру и функцию белка, следовательно, PAD может участвовать в дерегуляции сигнальной сети хозяина и уклонении от иммунитета [42]. Аутоиммунные антитела против цитруллинированных белков высокоспецифичны для РА и рассматриваются как симптом и потенциальная причина заболевания [22, 43]. Титры антител к *P. gingivalis* значительно повышены у пациентов с РА и значимо коррелируют с изотипами аутоантител

против АСРА [44]. *P. gingivalis*, колонизирующий полость рта, непрерывно продуцирует фермент PAD, что приводит к цитруллинированию аутоантигена РА, такого как фибрин, в синовиальном суставе. Эти антигены, генерируемые PAD, презентируемые в сочетании с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) антигенпрезентирующими клетками, в конечном итоге приводят к выработке антител против циклического цитруллинированного пептида. АСРА образуют иммунные комплексы с цитруллинированными белками, которые могут связываться с воспалительными клетками через их Fc-рецепторы. Роль этих иммунных комплексов и воспалительных клеток опосредована сложным каскадом, включающим активацию комплемента. Эти механизмы приводят к высвобождению медиаторов воспаления и разрушению суставов, что в конечном итоге приводит к развитию РА [44].

Инфекция *P. gingivalis* также ответственна за значительно повышенные уровни аутоантител к коллагену типа II [45]. ДНК *P. gingivalis* обнаруживается также в синовиальной жидкости и тканях [46, 47].

Установлено, что *P. gingivalis* может участвовать в развитии РА посредством и других ключевых механизмов, включая индукцию НЕТоза, остеокластогенеза и провоспалительной реакции Th17 [48], приводящей к повреждению костей, нарушению адаптивного иммунитета, опосредованного Т-клетками, и системному воспалению [49, 50].

Помимо *P. gingivalis*, в развитие РА могут быть вовлечены и другие пародонтопатические бактерии, прежде всего *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia* [41, 51, 52].

В британском исследовании отмечено, что АСРА могут быть индуцированы посредством реакции антител на новый цитруллинированный пептид цитокератина-13 (СК-13), идентифицированный в десневой борозде (GCF), и другие цитруллинированные пептиды у пациентов с РА. В ходе исследования обнаружено, что анти-сСК13-1 и анти-сТNC5 были связаны с антителами к пародонтальному возбудителю *P. intermedia* ($P = 0,05$ и $P = 0,001$ соответственно) [53].

Гиперцитруллинизация, индуцированная *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, связывает пародонтальную инфекцию с аутоиммунитетом при РА [54]. *A. actinomycetemcomitans* продуцирует лейкотоксин А (LtxA), являющийся основным фактором вирулентности [55]. Лейкотоксин А образует поры в мембранах нейтрофилов и приводит к цитруллинированию и высвобождению цитруллинированных аутоантигенов в деснах, вызывает разрушение клеток и воспаление в полости рта, что может ускорить развитие РА [56]. LtxA связан с повышенным уровнем АСРА у пациентов с РА [57], а в контексте генетического риска РА системная подострая инфекция лейкотоксическим штаммом *A. actinomycetemcomitans* может стимулировать выработку АСРА и развитие клинического фенотипа, сходного с РА [58].

В китайском исследовании [59] процент положительности *A. actinomycetemcomitans* был значительно выше в группе «РА + пародонтит» по сравнению с группой только РА ($P = 0,007$). Лабораторные показатели, связанные

с РА (показатель активности заболевания DAS28, ревматоидный фактор, АСРА), положительно коррелировали с процентом положительности *A. actinomycetemcomitans*. В американско-шведском исследовании [60] уровни анти-LtxA IgM были связаны с РА на ранних стадиях заболевания (ОШ 1,012, 95% ДИ 1,007–1,017).

Таким образом, отмечается выраженная положительная связь между пародонтопатической бактериальной инфекцией и клиническими и биохимическими показателями РА у пациентов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ПАТОЛОГИИ ПАРОДОНТА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Подводя итог предыдущего раздела, отметим, что *P. gingivalis*, ряд других пародонтопатических бактерий и ткань десен, пораженная пародонтитом, вызывают цитруллин-специфический аутоиммунный ответ, характеризующийся выработкой антител к цитруллинированным пептидам (АСРА). Эти цитруллинированные белки и родственные им антитела были обнаружены в крови и суставах пациентов с РА, а также в воспаленной десне пациентов с пародонтитом, что отмечено и в других исследованиях и обзорах последнего десятилетия [61–68].

Подробно это звено патогенеза описано в недавно опубликованном обзоре [69]. В синовиальных участках пациентов с РА цитруллинированные антигены, связанные с РА, такие как коллагены типа II, фибрин (оген), виментин и α -енолаза, могут быть нацелены на АСРА. Поскольку продукция АСРА может быть инициирована задолго до появления признаков РА, первичная аутоиммунизация против этих цитруллинированных белков может происходить из внесуставных участков. Существует значительная связь между пародонтитом, вызванным *P. gingivalis*, антителами против *P. gingivalis* и РА. Гингипаины *P. gingivalis* (Rgp, Kgp) могут расщеплять белки, такие как фибрин и α -енолаза, на некоторые пептиды в форме Arg на С-конце, который превращается в цитруллин под действием PAD. Кроме того, PAD может цитруллинировать коллаген II типа и виментин (антиген SA). *P. gingivalis* индуцирует воспаление и хемоаттракцию иммунных клеток, таких как нейтрофилы и макрофаги, за счет увеличения C5a (активность, подобная конвертазе C5 гингипаина) и секреции SCFA. Кроме того, этот микроорганизм стимулирует апоптоз – особый тип апоптоза и НЕТОЗ – антимикробную форму гибели нейтрофилов, приводящую к высвобождению PAD 1-4, α -енолазы и виментина из апоптотических клеток в участок пародонта. Кроме того, гингипаины могут разрушать макрофаги CD14 и снижать их способность удалять апоптотические клетки. Гингипаины также могут расщеплять IgG в области Fc и превращать их в антигены ревматоидного фактора (РФ) [69].

В другом недавнем обзоре [70] наличие сильной эпидемиологической связи между патологией пародонта и РА рассматривается с позиции измененного микробиоценоза полости рта. По мнению французских ученых, нарушения оральной микробиоты участвуют в инициировании РА посредством трех механизмов:

1) распространение пародонтальных патогенов вызывает системное воспаление; 2) пародонтальные патогены могут индуцировать образование цитруллинированных неоэпитопов, что приводит к образованию аутоантител к цитруллинированным пептидам [71]; 3) внутриклеточные молекулярные структуры ускоряют местное и системное воспаление.

Следует отметить, что микробиом полости рта может функционировать как эндогенный резервуар для кишечных микробных штаммов, который поставляет новые бактерии в микробиом кишечника [72]. Взаимодействие двух микробиомов может способствовать патологическим процессам многих заболеваний, включая РА [73–75]. Японские ученые отмечают, что двунаправленная взаимосвязь между заболеваниями полости рта и системными заболеваниями основана на связи полости рта и кишечника [76], и предлагают рассматривать ось «рот – кишечник» как новый биологический механизм, связывающий заболевания пародонта и системные заболевания [17].

Микробиота кишечника играет важную роль в регулировании баланса между иммуногенными и толерогенными иммунными реакциями. Кишечный барьер – это участок тела, где происходит большая часть взаимодействия хозяина и микробиоты [77]. Изменение микробиоты кишечника усиливает проницаемость кишечника, нарушая межклеточные соединения в слизистой оболочке кишечника (синдром повышенной эпителиальной проницаемости) [78, 79], что приводит к увеличению транслокации кишечных бактерий и их метаболитов в кровь. Французские ученые [80] объясняют выявление ДНК из микробиоты полости рта и кишечника в синовиальной оболочке РА [46, 47, 81] возможностью транслокации микробиоты через кровь от слизистых оболочек к суставам, либо непосредственно из полости рта, либо из кишечника в результате увеличения проницаемости кишечника, измененного в результате миграции внутри кишечника бактерий полости рта, таких как *P. gingivalis* [80].

Нарушение эпителиального барьера увеличивает проницаемость кишечника [82] и может способствовать проникновению патогенов, тем самым вызывая инфекцию и/или хроническое воспаление [83]. Пероральный прием *P. gingivalis* может вызывать нарушение проницаемости кишечника [84, 85]. В экспериментальном исследовании уровни экспрессии белков плотных контактов (ZO-1, окклюдин и клаудин-1) были значительно снижены у крыс с пародонтитом [86]. В клиническом исследовании у пациентов с тяжелым пародонтитом в толстой кишке отмечена значительно уменьшенная глубина крипт и экспрессия zonula occludens-1 [87].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патогенетическая связь патологии пародонта и РА подтверждается данными эпидемиологических и клинических исследований. В южнокорейском общенациональном когортном исследовании [88] с 2 239 586 участниками за период наблюдения в среднем в течение 16,7 лет

РА возник у 27 029 (1,2%) человек. Риск развития РА был выше, когда у участников был пародонтит (ОР 1,2, 95% ДИ 1,08–1,24) и увеличенное количество отсутствующих зубов (ОР 1,5, 95% ДИ, 1,38–1,69).

В более раннем южнокорейском когортном исследовании [89] одномерный анализ показал, что в группе с пародонтитом вероятность развития РА была выше, чем в контрольной группе (отношение рисков 1,10), а многомерный анализ также выявил более высокий риск заболеваемости РА (скорректированный коэффициент риска 1,09) в группе с пародонтитом.

В тайваньском исследовании «случай – контроль» [90] была обнаружена связь между впервые выявленным РА и пародонтитом в анамнезе (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,13–1,21). Сила этой связи оставалась статистически значимой после поправки на потенциальные искажающие факторы (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,12–1,20). В другом исследовании с использованием тайваньской национальной базы данных исследований медицинского страхования [91] риск РА был выше у больных с патологией пародонта (ОР 1,89; 95% ДИ 1,56–2,29) по сравнению с пациентами без пародонтита.

В китайском исследовании [92] в группе «РА + пародонтит» наблюдались значительно более высокие уровни ревматологических лабораторных параметров, таких как С-реактивный белок (СРБ), антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АСРА), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и показатель активности заболевания 28 (DAS28), чем в группе РА без пародонтита.

В иранском исследовании «случай – контроль» [93] у больных РА были обнаружены прямые и значимые корреляции между серологическими данными, тяжестью заболевания и количеством болезненных и воспаленных суставов с пародонтальными факторами.

В шведском исследовании [94] изучали связь РА и пародонтита с наличием антитела против *P. gingivalis* в слюне. Исследователи установили, что уровень антител IgA в слюне к специфичному для *P. gingivalis* Arg-специфическому гингипаину B (RgpB) был значительно выше среди пациентов с РА, чем среди здоровых людей ($P = 0,022$). Авторы предполагают, что антитела IgA против RgpB в слюне могут быть связаны с активностью заболевания РА. В японском перекрестном исследовании «случай – контроль» [95] отмечено, что пародонтальные патогенные бактерии, особенно *P. gingivalis*, связаны с повышенным уровнем АСРА. Пациенты с РА, которые имели высокие титры антител, имели плохой ответ на терапию.

В бразильском исследовании «случай – контроль» [96] среди пациентов с РА наблюдалась более высокая частота ($P < 0,001$), тяжесть ($P = 0,006$) и распространенность ($P = 0,018$) пародонтита по сравнению с контролем. Авторы подчеркивают, что повышенный риск РА (ОШ 2,53; 95% ДИ 1,24–3,86; $P < 0,001$) сохранялся в модели пародонтита, а высокий риск пародонтита (ОШ 3,12; 95% ДИ 1,47–4,26; $P < 0,001$) сохранялся в модели для РА.

Повышенный риск пародонтита у пациентов с РА был продемонстрирован в норвежском общенациональном

исследовании [97] по сравнению с контрольной группой (ОР 1,48, 95% ДИ 1,39–1,59); кроме того, у пациентов с предполагаемым новым случаем РА наблюдалась еще более высокая оценка риска (ОР 1,82, 95% ДИ: 1,53–2,17).

В южнокорейском исследовании [98] распространенность умеренного или тяжелого пародонтита была повышена у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой. Воспаление пародонта коррелировало с продолжительностью заболевания РА, СОЭ и антителами к цитруллинированному белку. В финском проспективном исследовании [99] умеренный пародонтит наблюдался у 67,3% пациентов с ювенильным РА, у 64,3% пациентов с РА и у 39,5% участников контрольной группы ($p = 0,001$).

В испанском исследовании «случай – контроль» [100] была продемонстрирована значительная связь между пародонтитом и РА со скорректированным ОШ 20,57 (95% ДИ 6,02–70,27, $P < 0,001$). По сравнению с контролем все параметры, связанные со статусом пародонта (индекс зубного налета, кровотечения при зондировании, глубина кармана зонда и уровень клинического прикрепления), были значительно хуже у пациентов с РА ($P < 0,001$). Тяжесть пародонтита была значимо связана с активностью заболевания РА ($p < 0,001$), демонстрируя в модели порядковой логистической регрессии связь между тяжестью пародонта и активностью заболевания со скорректированным ОШ 2,66 (95% ДИ 1,24–5,74, $P = 0,012$).

В немецком исследовании [101] у пациентов с ранним РА выявлена повышенная потеря пародонтально-го прикрепления и альвеолярной кости. Британские ученые [102] отмечают, что наблюдается расхождение в частоте распространенности и тяжести патологии пародонта между АСРА-положительными и АСРА-негативными больными РА.

Прямой двунаправленный менделевский рандомизационный анализ [103] выявил, что серопозитивный РА (ОШ 1,26; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,44; $P = 0,0018$), но не серонегативный РА (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,95–1,06; $P = 0,9098$) был связан с повышенным риском патологии пародонта.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ И МЕТААНАЛИЗЫ

Патогенетическую связь патологии пародонта и РА подтверждают многочисленные систематические обзоры и метаанализы. В британском метаанализе [104] у пациентов с РА наблюдался значительно повышенный риск пародонтита по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы (ОР 1,13; 95% ДИ 1,04–1,23; $P = 0,006$; $n = 153\ 277$) со значительно увеличенной средней глубиной зондирования, повышенным риском кровотечения при зондировании и повышением абсолютного значения потери клинического прикрепления у пациентов с РА.

В китайском метаанализе [105] (13 исследований, включающих в общей сложности 706 611 пациентов с пародонтитом и 349 983 субъекта контрольной группы) объединенное ОШ риска РА между пародонтитом и контрольной группой составило: ОШ 1,69; 95% ДИ 1,31–2,17; $P < 0,0001$, что указывает на то, что у пациентов в группе

пародонтита риск развития РА был на 69% выше, чем у людей в контрольной группе. При стратификации по типу заболевания объединенные результаты показали, что пародонтит представляет собой фактор риска развития РА (ОШ 1,70, 95% ДИ 0,75–3,85, $P < 0,0001$). При стратификации по продолжительности заболевания объединенные результаты показали, что пародонтит представляет собой фактор риска развития РА при продолжительности заболевания > 5 лет (ОШ 2,88, 95% ДИ 0,66–12,62, $P = 0,018$), при продолжительности заболевания < 5 лет ОШ 2,59, 95% ДИ 0,83–8,11, $P < 0,001$.

Бразильский метаанализ [106] показал более высокую распространенность РА среди лиц с пародонтитом ($n = 1177$), чем в контрольной группе ($n = 254$) – ОШ 1,97 (95% ДИ 1,68–2,31; $P < 0,00001$). В малайзийском метаанализе [107] у пациентов с РА и патологией пародонта наблюдались повышенные уровни АСРА и ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови. Патология пародонта была связана с аутоантителами АСРА и серопозитивными пациентами с РА с РФ (для АСРА + ОШ 1,82; 95% ДИ 1,13–2,93) (для РФ + ОШ 1,53; 95% ДИ 1,05–2,24).

В иранском и британском метаанализах [108, 109] риски РА и остеопороза были повышены у людей с пародонтитом по сравнению с людьми без пародонтита для РА (ОР 1,27, 95% ДИ 1,07–1,52) и для остеопороза (ОР 1,40, 95% ДИ: 1,12–1,75). Швейцарский метаанализ [110] выявил статистически значимо более высокий титр антител против *P. gingivalis* у пациентов, страдающих РА, по сравнению с системно и пародонтально здоровыми людьми из контрольной группы ($p < 0,01$) и системно здоровыми пациентами с БП ($p < 0,01$).

В недавнем китайском метаанализе [111] объединенное ОШ показало значительное увеличение риска РА у лиц, подвергшихся воздействию *P. gingivalis* (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,43–2,43). Анализ подгрупп показал, что объединенное ОШ среди популяций, расположенных в Европе (ОШ 2,17; 95% ДИ 1,46–3,22) и Северной Америке (ОШ 2,50; 95% ДИ: 1,23–5,08), были значительно выше, чем у населения Азии (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,03–1,20).

ЛЕЧЕНИЕ

Ряд исследований показал, что нехирургическое пародонтологическое лечение, т. е. удаление поддесневого камня и отложений биопленки, сопровождается снижением тяжести РА [112].

В чилийском систематическом обзоре [113] показано, что пациенты с РА имеют достоверно более высокие значения клинических показателей пародонта, чем здоровые люди. Активность артрита значительно выше у пациентов, страдающих хроническим пародонтитом, и снижалась она при консервативном пародонтологическом лечении.

В южнокорейском общенациональном когортном исследовании [88] отмечено, что более высокая частота ежедневной чистки зубов (ОР 0,76, 95% ДИ 0,73–0,79, $P < 0,001$) и недавнее удаление зубного камня (ОР 0,96, 95% ДИ 0,94–0,99) были связаны с более низкой частотой возникновения РА.

В австралийском систематическом обзоре и метаанализе показано на основании клинических и биохимических маркеров, что нехирургическое пародонтологическое лечение у лиц с пародонтитом и РА может привести к улучшению маркеров активности заболевания при РА [114]. В немецком исследовании показано, что нехирургическая пародонтальная терапия улучшает состояние пародонта у пациентов с хроническим пародонтитом с РА и без него, у пациентов с РА эрадикация *P. gingivalis* в сочетании с высоким уровнем пероральной гигиены полости рта может временно снизить активность заболевания [115].

В индийском исследовании «случай – контроль» [116] пациенты, получившие нехирургическое пародонтальное лечение, показали статистически значимое улучшение всех параметров пародонта и РА через 3 мес. по сравнению с группой пациентов, не получавших пародонтологического лечения. В испанском систематическом обзоре [117] показано, что консервативное лечение улучшает состояние пародонта у пациентов с пародонтитом и РА, оказывая положительное влияние на клинические и лабораторные параметры тестов (DAS28 и СОЭ).

В итальянском систематическом обзоре [118] показано, что нехирургическое пародонтологическое лечение оказывает позитивное влияние на клинику РА, и, с другой стороны, влияние противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание, благоприятно влияет на состояние пародонта.

В китайском метаанализе [119] изучалось влияние противоревматических средств на состояние пародонта у пациентов с РА и пародонтитом. Было показано, что синтетические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (csDMARD), средства против В-лимфоцитов, средства против IL-6R, средства против TNF- α и ингибиторы янус-киназ (JAK) обладают потенциальным положительным эффектом в улучшении состояния пародонта у пациентов с РА и пародонтитом. В британском систематическом обзоре [120] показано, что пародонтологическое лечение улучшает активность заболевания РА в краткосрочной перспективе согласно измерению DAS-28 и уровня АСРА. В китайском исследовании, [121] консервативное пародонтологическое лечение оказалось эффективным в улучшении ревматологических показателей пациентов в группе «РА + пародонтит».

В иранском исследовании [122] через 6 нед. после пародонтологического лечения наблюдалось значительное улучшение всех показателей, характеризующих состояние пародонта. Показатель РА DAS28 продемонстрировал значительное снижение ($P < 0,05$). В бразильском исследовании [123] нехирургическое пародонтологическое лечение было связано со значительным снижением DAS28 (ОШ 1,18; 95% ДИ 0,93–1,43; $P < 0,001$) у пациентов с РА. В испанском систематическом обзоре [124] также показано, что консервативное лечение улучшает состояние пародонта у пациентов с пародонтитом и РА, оказывая положительное влияние на клинические и лабораторные показатели активности РА (DAS28 и СОЭ).

В бразильском метаанализе [125] нехирургическое пародонтологическое лечение значительно снизило

показатель активности заболевания DAS28 ($P = 0,004$; $I^2 = 92\%$) и СОЭ ($P = 0,01$; $I^2 = 78\%$), но без существенного влияния на С-реактивный белок ($P = 0,34$; $I^2 = 92\%$). В китайском метаанализе [126] отмечено, что нехирургическое пародонтологическое лечение вызвало значительное снижение DAS28 (ОШ 0,61, 95% ДИ 0,37–0,85, $P < 0,001$), количества болезненных суставов TJC (ОШ 0,65, 95% ДИ 0,37–0,93, $P < 0,001$), количества опухших суставов SJC (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,18–1,17, $P = 0,008$), боли в суставах по шкале ВАШ (ОШ 0,48, 95% ДИ 0,08–0,88, $P = 0,02$) и СРБ (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,07–0,64, $P = 0,01$) у больных РА с пародонтитом по сравнению с группой без лечения. В японском перекрестном исследовании [127] показано, что степень воспаления пародонта связана с тяжестью РА.

Повышение осведомленности и обсуждение возможных преимуществ пародонтологического лечения для общего системного здоровья важны для того, чтобы изменить представление о том, что заболевания пародонта ограничиваются только полостью рта, и в конечном итоге обеспечить более качественную и комплексную помощь пациентам с РА и другими системными заболеваниями [128].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Растущее количество доказательств из разных областей свидетельствует о том, что патология пародонта, сопровождающаяся воспалением полости рта и патологическими изменениями в микробиоме полости рта, индуцирует изменение микробиома кишечника (ось «рот–кишечник»), участвует в патогенезе системных заболеваний.

Результаты клинических исследований показывают, что люди с пародонтитом и инфекцией *P. gingivalis* подвергаются риску развития РА, что подтверждается экспериментальными исследованиями. Прослеживается двусторонняя патогенетическая связь патологии пародонта и РА. Нехирургическое пародонтологическое лечение, вероятно, эффективно в борьбе с РА за счет снижения активности заболевания (в первую очередь DAS28 и СОЭ). Эти наблюдения свидетельствуют о важности здоровья пародонта и необходимости профилактики и раннего лечения пародонтита у больных РА.



Поступила / Received 01.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2024

Принята в печать / Accepted 20.02.2024

Список литературы / References

- Трухан ДИ, Филимонов СН, Викторова ИА. Клиника, диагностика и принципы лечения основных ревматических болезней. СПб.: СпецЛит; 2023. 239 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mvzgbg>.
- Насонов ЕЛ, Лила АМ, Каратеев ДЕ, Мазуров ВИ, Амирджанова ВН, Белов БС и др. Ревматоидный артрит: клинические рекомендации. М.; 2021. 112 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/250_2.
- Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41:863–877. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04731-0>.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
- Янушевич ОО, Кузьмина ЭМ, Максимовский ЮМ, Малый АЮ, Дмитриева ЛА, Ревазова ЗЭ и др. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтита. 2014. Режим доступа: <https://e-stomatology.ru/director/protokols>.
- Balta MG, Papathanasiou E, Blix JJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2021;100(8):798–809. <https://doi.org/10.1177/0022034521995157>.
- Трухан ДИ, Трухан ЛЮ. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016;4(11):15–24. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24>.
Trukhan DI, Trukhan LYU. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2016;4(11):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2016-11-15-24>.
- Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000657. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000657>.
- O'Dwyer MC, Furgal A, Furst W, Ramakrishnan M, Capizzano N, Sen A, Klinkman M. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. *J Am Board Fam Med*. 2023;36(2):313–324. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.220207R1>.
- Del Pinto R, Landi L, Grassi G, Marco Sforza N, Cairo F, Citterio F et al. Hypertension and periodontitis: A joint report by the Italian society of hypertension (SIIA) and the Italian society of periodontology and implantology (SIdP). *Oral Dis*. 2023;29(2):803–814. <https://doi.org/10.1111/odi.14009>.
- Pietropaoli D, Cairo F, Citterio F, D'Aiuto F, Ferri C, Grassi G et al. Practical Guidelines for Patients with Hypertension and Periodontitis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;31(1):7–16. <https://doi.org/10.1007/s40292-022-00553-2>.
- Leishman SJ, Do HL, Ford PJ. Cardiovascular disease and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol*. 2010;2(1):5781. <https://doi.org/10.3402/jom.v2i0.5781>.
- Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4):51–69. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.134006>.
- Badran Z, Struillou X, Verner C, Clee T, Rakic M, Martinez MC et al. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? *Med Hypotheses*. 2015;84(6):555–556. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.02.013>.
- Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol*. 2000;23:9–12. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x>.
- Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(4):547–558. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.4.547>.
- Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:273–280. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.003>.
- Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):606–620. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132>.
- Bartold PM, Lopez-Oliva I. Periodontitis and rheumatoid arthritis: An update 2012–2017. *Periodontol*. 2020;83:189–212. <https://doi.org/10.1111/prd.12300>.
- Kobayashi T, Bartold PM. Periodontitis and periodontopathic bacteria as risk factors for rheumatoid arthritis: A review of the last 10 years. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023;59:263–272. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2023.08.002>.
- Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(2):189–201. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.03.001>.
- de Molon RS, Rossa C Jr, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4541. <https://doi.org/10.3390/ijms20184541>.
- Li R, Tian C, Postlethwaite A, Jiao Y, Garcia-Godoy F, Pattanaik D et al. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? *Int J Rheum Dis*. 2017;20(12):1887–1901. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13240>.
- Kobayashi T, Yoshie H. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *Curr Oral Health Rep*. 2015;2(1):1–8. <https://doi.org/10.1007/s40496-014-0039-2>.
- Bostanci N, Belibasakis GN. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;333:1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x>.
- Du Q, Ma X. Research progress of correlation between periodontal pathogens and systemic diseases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(5):759–764. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.05.24>.

27. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:45–84. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.001>.
28. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:717–725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>.
29. Zheng S, Yu S, Fan X, Zhang Y, Sun Y, Lin L et al. Porphyromonas gingivalis survival skills: Immune evasion. *J Periodontol Res*. 2021;56(6):1007–1018. <https://doi.org/10.1111/jre.12915>.
30. Gasmi Benahmed A, Kumar Mujawdiya P, Noor S, Gasmi A. Porphyromonas gingivalis in the Development of Periodontitis: Impact on Dysbiosis and Inflammation. *Arch Razi Inst*. 2022;77(5):1539–1551. <https://doi.org/10.22092/ARI.2021.356596.1875>.
31. Li Y, Lu Z, Zhang X, Yu H, Kirkwood KL, Lopes-Virella MF, Huang Y. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res*. 2015;94:362–370. <https://doi.org/10.1177/0022034514561658>.
32. Kuraji R, Fujita M, Ito H, Hashimoto S, Numabe Y. Effects of experimental periodontitis on the metabolic system in rats with diet-induced obesity (DIO): an analysis of serum biochemical parameters. *Odontology*. 2018;106:162–170. <https://doi.org/10.1007/s10266-017-0322-5>.
33. Kashiwagi Y, Aburaya S, Sugiyama N, Narukawa Y, Sakamoto Y, Takahashi M et al. Porphyromonas gingivalis induces entero-hepatic metabolic derangements with alteration of gut microbiota in a type 2 diabetes mouse model. *Sci Rep*. 2021;11:18398. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97868-2>.
34. Usui M, Onizuka S, Sato T, Kokabu S, Ariyoshi W, Nakashima K. Mechanism of alveolar bone destruction in periodontitis – Periodontal bacteria and inflammation. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:201–208. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.09.005>.
35. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *J Immunol Res*. 2015;2015:615486. <https://doi.org/10.1155/2015/615486>.
36. Hascoët E, Blanchard F, Blin-Wakkach C, Guicheux J, Lesclous P, Cloitre A. New insights into inflammatory osteoclast precursors as therapeutic targets for rheumatoid arthritis and periodontitis. *Bone Res*. 2023;11(1):26. <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00257-w>.
37. Saito A, Inagaki S, Kimizuka R, Okuda K, Hosaka Y, Nakagawa T, Ishihara K. Fusobacterium nucleatum enhances invasion of human gingival epithelial and aortic endothelial cells by Porphyromonas gingivalis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008;54:349–355. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00481.x>.
38. Mei F, Xie M, Huang X, Long Y, Lu X, Wang X, Chen L. Porphyromonas gingivalis and Its Systemic Impact: Current Status. *Pathogens*. 2020;9(11):944. <https://doi.org/10.3390/pathogens9110944>.
39. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, Venables PJ. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233(1):34–54. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x>.
40. Krutyholowa A, Strzelec K, Dziedzic A, Bereta GP, Łazarz-Bartyzel K, Potempa J. Host and bacterial factors linking periodontitis and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:980805. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.980805>.
41. González-Febles J, Sanz M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontol*. 2000;18(1):181–203. <https://doi.org/10.1111/prd.12385>.
42. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(3):408. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0408-9>.
43. Gabarrini G, Grasso S, van Winkelhoff AJ, van Dijk JM. Gingimaps: Protein Localization in the Oral Pathogen Porphyromonas gingivalis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84(1):e00032–19. <https://doi.org/10.1128/mmb.00032-19>.
44. Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses*. 2009;72(6):732–735. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.12.040>.
45. Maresz KJ, Hellvard A, Sroka A, Adamowicz K, Bielecka E, Koziel J et al. Porphyromonas gingivalis facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD). *PLoS Pathog*. 2013;9(9):e1003627. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003627>.
46. Reichert S, Haffner M, Keyßer G, Schäfer C, Stein JM, Schaller H-G et al. Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. *J Clin Periodontol*. 2013;40:591–598. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12102>.
47. Totaro MC, Cattani P, Ria F, Tolusso B, Gremese E, Fedele AL et al. Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: analysis of various compartments including the synovial tissue. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R66. <https://doi.org/10.1186/ar4243>.
48. Perricone C, Ceccarelli F, Saccucci M, Di Carlo G, Bogdanos DP, Lucchetti R et al. Porphyromonas gingivalis and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):517–524. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000638>.
49. Kini V, Mohanty I, Telang G, Vyas N. Immunopathogenesis and distinct role of Th17 in periodontitis: A review. *J Oral Biosci*. 2022;64(2):193–201. <https://doi.org/10.1016/j.job.2022.04.005>.
50. Li C, Yu R, Ding Y. Association between Porphyromonas Gingivalis and systemic diseases: Focus on T cells-mediated adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1026457. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1026457>.
51. Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis-associated mechanisms of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *J Clin Med*. 2019;8:1309. <https://doi.org/10.3390/jcm8091309>.
52. Möller B, Kollert F, Sculean A, Villiger PM. Infectious Triggers in Periodontitis and the Gut in Rheumatoid Arthritis (RA): A Complex Story About Association and Causality. *Front Immunol*. 2020;11:1108. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01108>.
53. Schwenzer A, Quirke AM, Marzeda AM, Wong A, Montgomery AB, Sayles HR et al. Association of Distinct Fine Specificities of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies With Elevated Immune Responses to Prevotella intermedia in a Subgroup of Patients With Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2303–2313. <https://doi.org/10.1002/art.40227>.
54. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2016;8(369):369ra176. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aajj1921>.
55. Sakas LI, Daoussis D, Liossis S-N, Bogdanos DP. The infectious basis of ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Front Microbiol*. 2017;8:1853. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01853>.
56. Kulkarni A, Beckler MD, Amini SS, Kesselman MM. Oral Microbiome in Pre-Rheumatoid Arthritis: The Role of Aggregatibacter Actinomycetemcomitans in Bacterial Composition. *Cureus*. 2022;14(12):e32201. <https://doi.org/10.7759/cureus.32201>.
57. Looh SC, Soo ZMP, Wong JJ, Yam HC, Chow SK, Hwang JS. Aggregatibacter actinomycetemcomitans as the Aetiological Cause of Rheumatoid Arthritis: What Are the Unsolved Puzzles? *Toxins (Basel)*. 2022;14(1):50. <https://doi.org/10.3390/toxins14010050>.
58. Mukherjee A, Jantsch V, Khan R, Hartung W, Fischer R, Jantsch J et al. Rheumatoid Arthritis-Associated Autoimmunity Due to Aggregatibacter actinomycetemcomitans and Its Resolution With Antibiotic Therapy. *Front Immunol*. 2018;9:2352. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02352>.
59. Huang Y, Ni S. Aggregatibacter Actinomycetemcomitans With Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. *Int Dent J*. 2024;74(1):58–65. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.06.011>.
60. Gomez-Bañuelos E, Johansson L, König MF, Lundquist A, Paz M, Buhlin K et al. Exposure to Aggregatibacter actinomycetemcomitans before Symptom Onset and the Risk of Evolving to Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020;9(6):1906. <https://doi.org/10.3390/jcm9061906>.
61. Janssen KM, Vissink A, de Smit MJ, Westra J, Brouwer E. Lessons to be learned from periodontitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):241–247. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d833d>.
62. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res*. 2013;92:399–408. <https://doi.org/10.1177/0022034513483142>.
63. Agnihotri R, Gaur S. Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: a review. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14:8–22. <https://doi.org/10.1111/ggi.12062>.
64. Montgomery AB, Lugli EB, Venables PJ. Is citrullination the missing link between periodontal disease and rheumatoid arthritis? *Curr Oral Health Rep*. 2015;2:30–36. <https://doi.org/10.1007/s40496-014-0042-7>.
65. Mikuls TR, Payne JB, Deane KD, Thiele GM. Autoimmunity of the lung and oral mucosa in a multisystem inflammatory disease: the spark that lights the fire in rheumatoid arthritis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.024>.
66. Bartold PM, Mariotti A. The future of periodontal-systemic associations: raising the standards. *Curr Oral Health Rep*. 2017;4:258–262. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0150-2>.
67. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>.
68. Koziel J, Potempa J. Pros and cons of causative association between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Periodontol*. 2022;89:83–98. <https://doi.org/10.1111/prd.12432>.
69. Ahmadi P, Mahmoudi M, Kheder RK, Faraj TA, Mollazadeh S, Abdulabbas HS, Esmaeili SA. Impacts of Porphyromonas gingivalis periodontitis on rheumatoid arthritis autoimmunity. *Int Immunopharmacol*. 2023;118:109936. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109936>.
70. Hascoët E, Blanchard F, Blin-Wakkach C, Guicheux J, Lesclous P, Cloitre A. New insights into inflammatory osteoclast precursors as therapeutic targets for rheumatoid arthritis and periodontitis. *Bone Res*. 2023;11(1):26. <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00257-w>.
71. Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):19–30. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.001>.
72. Schmidt TS, Hayward MR, Coelho LP, Li SS, Costea PI, Voigt AY et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. *Elife*. 2019;8:e42693. <https://doi.org/10.7554/eLife.42693>.

73. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189. <https://doi.org/10.1155/2017/4835189>.
74. Krajewska-Włodarczyk M. The role of the human microbiom in the pathogenesis of rheumatoid arthritis – a literature review. *Wiad Lek*. 2017;70(4):798–803. Available at: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/02/WL-4-2017.pdf>.
75. Tan X, Wang Y, Gong T. The interplay between oral microbiota, gut microbiota and systemic diseases. *J Oral Microbiol*. 2023;15(1):2213112. <https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2213112>.
76. Yamazaki K, Kamada N. Exploring the oral-gut linkage: Interrelationship between oral and systemic diseases. *Mucosal Immunol*. 2024;17(1):147–153. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2023.11.006>.
77. Brandl C, Bucci L, Schett G, Zaiss MM. Crossing the barriers: Revisiting the gut feeling in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2021;51(4):798–810. <https://doi.org/10.1002/eji.202048876>.
78. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
79. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бакулина НВ и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):6–22. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bakulina NV et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(8):6–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
80. Berthelot JM, Bandiaky ON, Le Goff B, Amador G, Chaux AG, Soueidan A, Denis F. Another Look at the Contribution of Oral Microbiota to the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2021;10(1):59. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010059>.
81. Du Q, Ma X. Research progress of correlation between periodontal pathogens and systemic diseases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(5):759–764. <https://doi.org/10.12122/fy.issn.1673-4254.2020.05.24>.
82. Kinashi Y, Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol*. 2021;12:673708. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673708>.
83. Picchianti-Diamanti A, Rosado MM, D'Amelio R. Infectious agents and inflammation: the role of microbiota in autoimmune arthritis. *Front Microbiol*. 2018;8:2696. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02696>.
84. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014;4:4828. <https://doi.org/10.1038/srep04828>.
85. Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A, Nogami A, Yoneda M. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: Gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11689. <https://doi.org/10.3390/ijms231911689>.
86. Xing T, Liu Y, Cheng H, Bai M, Chen J, Ji H et al. Ligature induced periodontitis in rats causes gut dysbiosis leading to hepatic injury through SCD1/AMPK signalling pathway. *Life Sci*. 2022;288:120162. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120162>.
87. Bao J, Li L, Zhang Y, Wang M, Chen F, Ge S et al. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int J Oral Sci*. 2022;14:32. <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00183-3>.
88. Chang Y, Chung MK, Park JH, Song TJ. Association of Oral Health with Risk of Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Cohort Study. *J Pers Med*. 2023;13(2):340. <https://doi.org/10.3390/jpm13020340>.
89. Choi YY, Lee KH. Periodontitis as a risk factor for rheumatoid arthritis: a matched-cohort study. *Int Dent J*. 2021;71:516–521. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2021.01.006>.
90. Chen H-H, Huang N, Chen Y-M, Chen T-J, Chou P, Lee Y-L et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1206–1211. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201593>.
91. Chou Y-Y, Lai K-L, Chen D-Y, Lin D-H, Chen H-H. Rheumatoid arthritis risk associated with periodontitis exposure: a nationwide, population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0139693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139693>.
92. Zhao X, Liu Z, Shu D, Xiong Y, He M, Xu S et al. Association of Periodontitis with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit*. 2018;24:5802–5810. <https://doi.org/10.12659/MSM.909117>.
93. Vahabi S, Rostamian A, Baniebrahimi G. Characteristics and relationship of periodontal disease with juvenile idiopathic and rheumatoid arthritis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015;12(6):541–547. Available at: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC4696356&blobtype=pdf>.
94. Svård A, Kastbom A, Ljungberg KR, Potempa B, Potempa J, Persson GR et al. Antibodies against Porphyromonas gingivalis in serum and saliva and their association with rheumatoid arthritis and periodontitis. Data from two rheumatoid arthritis cohorts in Sweden. *Front Immunol*. 2023;14:1183194. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1183194>.
95. Takeuchi-Hatanaka K, Koyama Y, Okamoto K, Sakaida K, Yamamoto T, Takashiba S. Treatment resistance of rheumatoid arthritis relates to infection of periodontal pathogenic bacteria: a case-control cross-sectional study. *Sci Rep*. 2022;12(1):12353. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16279-z>.
96. Moura MF, Cota LO, Costa AM, Silva TA, Costa FO. Rheumatoid arthritis associated with the occurrence, severity and extension of periodontitis: A case-control study. *J Clin Exp Dent*. 2021;13(4):e389–e396. <https://doi.org/10.4317/jced.57540>.
97. Bolstad AI, Evang BS, Lie SA. Increased risk of periodontitis in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide register study in Norway. *J Clin Periodontol*. 2023;50(8):1022–1032. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13826>.
98. Choi IA, Kim J-H, Kim YM, Lee JY, Kim KH, Lee EY et al. Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: a study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea. *Korean J Intern Med*. 2016;31:977–986. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.202>.
99. Äyräväinen L, Leirisalo-Repo M, Kuuliala A, Ahola K, Koivuniemi R, Meurman JH et al. Periodontitis in early and chronic rheumatoid arthritis: a prospective follow-up study in Finnish population. *BMJ Open*. 2017;7(1):e011916. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011916>.
100. Rodriguez-Lozano B, González-Feblés J, Garnier-Rodríguez JL, Dadlani S, Bustabad-Reyes S, Sanz M et al. Association between severity of periodontitis and clinical activity in rheumatoid arthritis patients: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):27. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1808-z>.
101. Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz H-M et al. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective, case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:526–531. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket362>.
102. Nik-Azis NM, Mohd N, Baharin B, Said MSM, Fadzilah FM, Hafila NHM. Periodontal disease in seropositive rheumatoid arthritis: scoping review of the epidemiological evidence. *Germes*. 2021;11(2):266–286. <https://doi.org/10.18683/germes.2021.1263>.
103. Cheng Z, Gao L, Huang P, Luo D, Bi C, Chen X. Genetic causal association between rheumatoid arthritis and periodontitis: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis. *Clin Oral Investig*. 2024;28(1):107. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05512-w>.
104. Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, Sofat N. Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Front Immunol*. 2016;7:30. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00080>.
105. Qiao Y, Wang Z, Li Y, Han Y, Zhou Y, Cao X. Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(6):556–564. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.04.024>.
106. de Oliveira Ferreira R, de Brito Silva R, Magno MB, Carvalho Almeida APCPS, Fagundes NCF, Maia LC, Lima RR. Does periodontitis represent a risk factor for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19858514. <https://doi.org/10.1177/1759720X19858514>.
107. Eezammuddeen NN, Vaithilingam RD, Hassan NHM. Influence of periodontitis on levels of autoantibodies in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2023;58(1):29–42. <https://doi.org/10.1111/jre.13065>.
108. Moradi F, Shamsoddin E. Is periodontitis associated with the risk of immune-mediated systemic conditions? *Evid Based Dent*. 2023;24(2):83–84. <https://doi.org/10.1038/s41432-023-00903-6>.
109. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Periodontitis and risk of immune-mediated systemic conditions: A systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2023;51(5):705–717. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12812>.
110. Bender P, Bürgin WB, Sculean A, Eick S. Serum antibody levels against Porphyromonas gingivalis in patients with and without rheumatoid arthritis - a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2017;21(1):33–42. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1938-5>.
111. Li Y, Guo R, Oduro PK, Sun T, Chen H, Yi Y et al. The Relationship Between Porphyromonas Gingivalis and Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:956417. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.956417>.
112. Janssen KM, Vissink A, de Smit MJ, Westra J, Brouwer E. Lessons to be learned from periodontitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):241–247. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d833d>.

113. Wen S, Beltrán V, Chaparro A, Espinoza F, Riedemann JP. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rev Med Chil*. 2019;147(6):762–775. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000600762>.
114. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):113–122. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.04.009>.
115. Cosgarea R, Tristiu R, Dumitru RB, Arweiler NB, Rednic S, Sirbu CI et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on periodontal laboratory and clinical data as well as on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(1):141–151. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2420-3>.
116. Khare N, Vanza B, Sagar D, Saurav K, Chauhan R, Mishra S. Nonsurgical Periodontal Therapy decreases the Severity of Rheumatoid Arthritis: A Case-control Study. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(6):484–488. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1877>.
117. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Bagán L, Bagán JV. Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):e349–e354. <https://doi.org/10.4317/medoral.20974>.
118. Inchingolo F, Inchingolo AM, Avantario P, Settanni V, Fatone MC, Piras F et al. The Effects of Periodontal Treatment on Rheumatoid Arthritis and of Anti-Rheumatic Drugs on Periodontitis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17228. <https://doi.org/10.3390/ijms242417228>.
119. Zhang J, Xu C, Gao L, Zhang D, Li C, Liu J. Influence of anti-rheumatic agents on the periodontal condition of patients with rheumatoid arthritis and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res*. 2021;56(6):1099–1115. <https://doi.org/10.1111/jre.12925>.
120. Mustufvi Z, Twigg J, Kerry J, Chesterman J, Pavitt S, Tugnait A, Mankia K. Does periodontal treatment improve rheumatoid arthritis disease activity? A systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2022;6(2):rkac061. <https://doi.org/10.1093/rap/rkac061>.
121. Zhao X, Liu Z, Shu D, Xiong Y, He M, Xu S et al. Association of Periodontitis with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit*. 2018;24:5802–5810. <https://doi.org/10.12659/MSM.909117>.
122. Atarbashi-Moghadam F, Rashidi Maybodi F, Dehghan A, Haerian Ardakani A. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical signs of rheumatoid arthritis. *J Adv Periodontol Implant Dent*. 2018;10(1):13–17. Available at: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC9327444&blobtype=pdf>.
123. Calderaro DC, Corrêa JD, Ferreira GA, Barbosa IG, Martins CC, Silva TA, Teixeira AL. Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017;57(3):238–244. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.11.011>.
124. Silvestre F-J, Silvestre-Rangil J, Bagán L, Bagán JV. Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21:e349–e354. <https://doi.org/10.4317/medoral.20974>.
125. Del Rei Daltro Rosa CD, de Luna Gomes JM, Dantas de Moraes SL, Araujo Lemos CA, Minatel L, Justino de Oliveira Limirio JP, Pellizzer EP. Does non-surgical periodontal treatment influence on rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Saudi Dent J*. 2021;33(8):795–804. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2021.09.007>.
126. Sun J, Zheng Y, Bian X, Ge H, Wang J, Zhang Z. Non-surgical periodontal treatment improves rheumatoid arthritis disease activity: a meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(8):4975–4985. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03807-w>.
127. Hashimoto H, Hashimoto S, Shimazaki Y. Association between the extent of periodontal inflammation and the severity of rheumatoid arthritis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Int Dent J*. 2021;71:429–437. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2020.12.015>.
128. Falcao A, Bullón P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontol 2000*. 2019;79(1):117–128. <https://doi.org/10.1111/prd.12249>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан

Написание текста – Д.И. Трухан

Обзор литературы – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

Анализ материала – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

Редактирование – Д.И. Трухан, Л.Ю. Трухан

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry I. Trukhan

Text development – Dmitry I. Trukhan

Literature review – Dmitry I. Trukhan, Anatoliy F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan

Material analysis – Dmitry I. Trukhan, Anatoliy F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan

Editing – Dmitry I. Trukhan, Larissa Yu. Trukhan

Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Anatoliy F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; dmitry_trukhan@mail.ru

Сулимов Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; afsulimov@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна, к.м.н., врач-стоматолог, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; larissa_trukhan@mail.ru

Information about the authors:

Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Chair of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; dmitry_trukhan@mail.ru

Anatoliy F. Sulimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; afsulimov@yandex.ru

Larissa Yu. Trukhan, Cand. Sci. (Med.), Dentist, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; larissa_trukhan@mail.ru