ISSN 3083-5607 (Online)

DOI: https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-3-07
УДК: 616.314.19+616.72-002.77+579.61

Імунний перехрест пародонтиту та ревматоїдного артриту: оральна мікробіота як тригер аутоімунізації

Гладких Ф.В.[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

[1]Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна
[2]Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Immune crosstalk between periodontitis and rheumatoid arthritis: oral microbiota as a trigger of autoimmunity

Hladkykh F.V.[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

[1]State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
[2]V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, пародонтит, *Porphyromonas gingivalis*, мікробна біоплівка, мікробіом, ротова порожнина, цитрулінування.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ревматоїдний артрит (РА) та пародонтит є хронічними запальними захворюваннями, які мають багато спільного у механізмах розвитку: активацію прозапальних цитокінів, імунну інфільтрацію тканин, дисбіоз мікробіоти та руйнування сполучної і кісткової тканини. Накопичуються наукові докази того, що пародонтит може бути не лише супутньою патологією, а й потенційним пусковим фактором розвитку РА, зокрема через участь бактерії *Porphyromonas gingivalis*.
Мета роботи – узагальнити сучасні дані про патогенетичний зв'язок між РА і пародонтитом, з акцентом на роль оральної мікробіоти в розвитку аутоімунних процесів.
Матеріали та методи. Проведено контент-аналіз публікацій із баз PubMed, Clinical Key, Cochrane Library, EBSCO та Google Scholar. Відібрано джерела, що висвітлюють зв'язок між РА і пародонтитом відповідно до принципів доказової медицини. Огляд підготовлено за настановою PRISMA.
Результати та їх обговорення. *Porphyromonas gingivalis* є бактерією, що експресує фермент пептидиларгінін-деіміназу (PPAD), який здатен цитрулінувати білки хазяїна. Ці змінені білки розпізнаються імунною системою як чужорідні, що призводить до утворення специфічних аутоантитіл до цитрулінованих білків. У пацієнтів з РА часто виявляють високий рівень таких антитіл (*anti-citrullinated protein antibodies*), а їх наявність асоційована з більш тяжким перебігом захворювання. У тканинах пародонту пацієнтів із пародонтитом виявляються цитруліновані білки та сам фермент PPAD. Крім того, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* сприяє надмірному цитрулінуванню через активацію нейтрофілів і вивільнення позаклітинних пасток (NETs), що також веде до генерації аутоантигенів. У пацієнтів із РА спостерігається значуща зміна складу оральної мікробіоти – зростає частка *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, а також знижується рівень коменсальних бактерій (*Streptococcus*, *Actinomyces*). Ці зміни можуть передувати клінічним симптомам артриту, що надає мікробіоті прогностичну цінність.
Висновки. Наявність пародонтиту, особливо за участі бактерії *P. gingivalis*, може сприяти розвитку аутоімунних реакцій, характерних для РА. Оральна мікробіота відіграє важливу роль у порушенні імунної толерантності, що підкреслює необхідність інтегрованого медико-стоматологічного підходу до ведення пацієнтів із запальними захворюваннями. Аналіз мікробіоти ротової порожнини може стати перспективним інструментом для ранньої діагностики, моніторингу та профілактики РА, особливо в осіб із генетичною схильністю.

Для цитування:

Гладких Ф.В. Імунний перехрест пародонтиту та ревматоїдного артриту: оральна мікробіота як тригер аутоімунізації. *Харківський стоматологічний журнал*. 2025. Т. 2, № 1(3). С. 57–77. DOI: https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-3-07

Key words:

rheumatoid arthritis, periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, microbial biofilm, oral microbiome, oral cavity, citrullination.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

ABSTRACT

Background. Rheumatoid arthritis (RA) and periodontitis are chronic inflammatory diseases that share multiple pathogenic mechanisms, including activation of pro-inflammatory cytokines, immune cell infiltration, microbial dysbiosis, and destruction of connective and bone tissues. Growing evidence suggests that periodontitis may act not only as a comorbid condition but also as a potential trigger in the development of RA, particularly through the involvement of *Porphyromonas gingivalis*.
Purpose – to summarize current data on the pathogenetic link between RA and periodontitis, with a focus on the role of the oral microbiota in the development of autoimmune processes.
Materials and Methods. A content analysis of publications from PubMed, Clinical Key, Cochrane Library, EBSCO, and Google Scholar databases was conducted. Sources that highlighted the association between RA and periodontitis in accordance with the principles of evidence-based medicine were selected. The review was prepared following the PRISMA guidelines.
Results. Porphyromonas gingivalis is a bacterium that expresses the enzyme peptidylarginine deiminase (PPAD), which can citrullinate host proteins. These modified proteins are recognized by the immune system as foreign, leading to the production of specific autoantibodies against citrullinated proteins. High levels of such antibodies (anti-citrullinated protein antibodies, ACPA) are frequently detected in RA patients and are associated with more severe disease. Citrullinated proteins and the PPAD enzyme itself are found in the periodontal tissues of patients with periodontitis. In addition, Aggregatibacter actinomycetemcomitans promotes excessive citrullination via neutrophil activation and the release of neutrophil extracellular traps (NETs), further contributing to the generation of autoantigens. RA patients exhibit significant alterations in oral microbiota composition – an increased prevalence of *P.gingivalis*, *Tannerella forsythia*, and *Treponema denticola*, along with a decrease in commensal bacteria such as *Streptococcus* and *Actinomyces*. These microbiota shifts may precede the clinical onset of arthritis, indicating potential prognostic value.
Conclusions. The presence of periodontitis, particularly involving *P.gingivalis*, may contribute to the development of autoimmune responses characteristic of RA. The oral microbiota plays a critical role in breaking immune tolerance, highlighting the need for an integrated medical-dental approach in managing patients with inflammatory diseases. Oral microbiota analysis may serve as a promising tool for early diagnosis, monitoring, and prevention of rheumatoid arthritis, especially in genetically predisposed individuals.

For citation:

Hladkykh FV. Immune crosstalk between periodontitis and rheumatoid arthritis: oral microbiota as a trigger of autoimmunity. *Kharkiv Dental Journal.* 2025;2(1(3)):57–77. DOI: https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-3-07

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне, системне, аутоімунне захворювання (АІЗ), яке характеризується прогресуючим перебігом і вираженим системним ураженням сполучної тканини, з переважною локалізацією патологічного процесу в синовіальній оболонці суглобів. Клінічно РА проявляється переважно симетричним запальним поліартритом, що уражує як дрібні (п'ястно-фалангові, проксимальні міжфалангові), так і великі суглоби. Основу патогенезу становить активація імунної відповіді з подальшою хронічною запальною інфільтрацією синовіальної мембрани імунокомпетентними клітинами, індукцією ангіогенезу та формуванням пануса – агресивної грануляційної тканини, що інвазує хрящ та субхондральну кістку. Така інвазія є основою ерозивних змін у суглобових структурах, що з часом призводить до незворотних деформацій, втрати функції та інвалідизації пацієнтів.

Прогресування РА супроводжується не лише ураженням опорно-рухового апарату, а й розвитком позасуглобових проявів – васкулітів, фіброзу легень, амілоїдозу, серцево-судинних ускладнень, що значною мірою впливають на тривалість життя пацієнтів.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic autoimmune disease (AID) characterized by a progressive course and pronounced systemic involvement of connective tissue, with the pathological process primarily localized in the synovial membrane of the joints. Clinically, RA is manifested mainly by symmetric inflammatory polyarthritis affecting both small (metacarpophalangeal, proximal interphalangeal) and large joints. The pathogenesis is based on the activation of the immune response, followed by chronic inflammatory infiltration of the synovial membrane by immunocompetent cells, induction of angiogenesis, and the formation of pannus – an aggressive granulation tissue that invades cartilage and subchondral bone. This invasion underlies erosive changes in joint structures, which eventually lead to irreversible deformities, loss of function, and disability of patients.

The progression of RA is accompanied not only by musculoskeletal involvement but also by the development of extra-articular manifestations-vasculitis, pulmonary fibrosis, amyloidosis, and cardiovascular complications – which significantly affect patients' life expectancy. Without proper early diagnosis and timely

Без належної ранньої діагностики та своєчасної патогенетичної терапії РА призводить до вираженого зниження якості життя, тяжкої функціональної недостатності й суттєвого скорочення тривалості життя [1].

Епідеміологічні дослідження вказують на високу поширеність РА, – він уражує приблизно 1% населення планети, що зумовлює його значний медико-соціальний тягар [2]. Жінки хворіють утричі частіше, ніж чоловіки, а найбільша захворюваність спостерігається у віковій категорії 40–60 років, що, з огляду на економічно активний вік, має серйозні наслідки як для особистого, так і для громадського здоров'я. Попри численні дослідження, етіологія РА залишається остаточно не встановленою. Водночас сучасна наукова парадигма підтримує поліфакторну концепцію його виникнення, згідно з якою вирішальну роль відіграють генетична схильність (зокрема, асоціація з алелями HLA-DRB1), порушення механізмів центральної та периферичної імунної толерантності, а також вплив факторів довкілля, включаючи інфекційні агенти, тютюнопаління та зміни складу мікробіоти [3].

Оскільки РА є системним запальним захворюванням, зростає інтерес до його потенційних зв'язків з іншими хронічними патологіями, які мають спільні імунопатологічні механізми. Особливої уваги заслуговує пародонтит – хронічне захворювання тканин пародонту, що виявляє численні паралелі з РА як на рівні імунного дисбалансу, так і в аспекті тканинної деструкції. Зокрема, обидва стани характеризуються активацією вродженого та адаптивного імунітету, продукцією прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (IL-1), фактор некрозу пухлин α (TNF-α), інтерлейкін-6 (IL-6), активацією остеокластогенезу та ураженням сполучної і кісткової тканини. За даними низки досліджень, пародонтит може виступати не лише як супутня патологія, а й як потенційний модифікуючий фактор перебігу РА, сприяючи його загостренню та резистентності до терапії.

Пародонтит – це хронічне дисбіотичне запальне захворювання, що уражує тканини пародонту, у тому числі ясна, періодонтальну зв'язку, цемент кореня та альвеолярну кістку. Його патогенез пов'язаний зі стійкою дисбіозною мікробною колонізацією зубоясенних кишень, що ініціює активну імунну відповідь організму. У процес залучаються як компоненти вродженого імунітету (нейтрофіли, макрофаги, моноцити), так і адаптивного (Т- і В-лімфоцити), що супроводжується хронічним запаленням, порушенням регуляторних механізмів і подальшою резорбцією кісткової тканини. Накопичення прозапальних медіаторів у локальному осередку сприяє втраті тканинної архітектоніки, зниженню міцності зубоясенних зв'язків та остаточній втраті зубів у тяжких випадках [4–6].

Ураження пародонту є надзвичайно поширеним явищем у популяції. За сучасними епідеміологічними даними, пародонтит виявляється у 45–62% дорослих осіб, при цьому поширеність та тяжкість стану зростають із віком, а також у присутності супутніх метаболічних і серцево-судинних порушень. Особливе занепокоєння викликає встановлений зв'язок між пародонтитом і розвитком низки системних захворювань, зокрема цукрового діабету 2-го типу, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, хронічної обструктивної хвороби легень, новоутворень, хропathogenetic therapy, RA leads to a marked decrease in quality of life, severe functional impairment, and a significant reduction in life expectancy [1].

Epidemiological studies indicate a high prevalence of RA – it affects approximately 1% of the global population, which causes a considerable medical and social burden [2]. Women are three times more likely to be affected than men, and the highest incidence is observed in the 40–60 age group, which, given its economically active status, has serious implications for both individual and public health. Despite numerous studies, the etiology of RA remains not fully elucidated. At the same time, the current scientific paradigm supports a multifactorial concept of its origin, according to which genetic predisposition (in particular, association with HLA-DRB1 alleles), disruption of central and peripheral immune tolerance mechanisms, as well as influence of environmental factors, including infectious agents, smoking, and changes in microbiota composition [3].

Since RA is a systemic inflammatory disease, there is growing interest in its potential links with other chronic conditions that share common immunopathological mechanisms. Particular attention is given to periodontitis – a chronic disease of the periodontal tissues – which shows numerous parallels with RA both in terms of immune imbalance and tissue destruction. In particular, both conditions are characterized by the activation of innate and adaptive immunity, production of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), activation of osteoclastogenesis, and damage to connective and bone tissues. According to several studies, periodontitis may act not only as a comorbid condition but also as a potential modifying factor in the course of RA, contributing to its exacerbation and resistance to therapy.

Periodontitis is a chronic dysbiotic inflammatory disease that affects the periodontal tissues, including the gingiva, periodontal ligament, root cementum, and alveolar bone. Its pathogenesis is associated with persistent dysbiotic microbial colonization of the gingival crevices, which triggers an active immune response from the host. Both innate immunity components (neutrophils, macrophages, monocytes) and adaptive immunity (T and B lymphocytes) are involved in the process, accompanied by chronic inflammation, disruption of regulatory mechanisms, and subsequent bone resorption. The accumulation of pro-inflammatory mediators in the local site contributes to the loss of tissue architecture, weakening of the gingival attachment, and ultimately, tooth loss in severe cases [4–6].

Periodontal damage is an extremely common condition in the population. According to current epidemiological data, periodontitis is found in 45–62% of adults, with its prevalence and severity increasing with age, as well as in the presence of concomitant metabolic and cardiovascular disorders. Of particular concern is the established association between periodontitis and the development of several systemic diseases, including type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, neoplasms, chronic hepatopathies, as well as RA. According to the results of multicenter studies, there is a bidirectional pathophysiological link between periodontitis and these conditions, particularly due to

нічних гепатопатій, а також РА. Згідно з результатами мультицентрових досліджень, існує двобічний патофізіологічний зв'язок між пародонтитом та цими станами, зокрема завдяки циркуляції бактеріальних продуктів, таких як ліпополісахариди, та системній продукції прозапальних цитокінів, які поглиблюють загальне запалення [1].

Таким чином, як РА, так і пародонтит, класифікуються як хронічні запальні захворювання, які об'єднує тривалий перебіг, схильність до прогресування, системний вплив на організм, а також вирішальна роль імунної системи у патогенезі. Обидва стани характеризуються активацією як вродженого, так і адаптивного імунітету, надмірною продукцією прозапальних цитокінів, порушенням апоптозу, дезрегуляцією клітинної відповіді та активною інфільтрацією уражених тканин імунокомпетентними клітинами. Ці патофізіологічні подібності, разом із клінічними спостереженнями щодо частого поєднання РА з пародонтитом, формують підґрунтя для поглибленого дослідження міжсистемних взаємозв'язків, які можуть мати не лише діагностичне, а й прогностичне та терапевтичне значення.

У межах сучасної тенденції до міждисциплінарної інтеграції медичних знань зростає науковий інтерес до мікробіологічних чинників, що впливають на системні аутоімунні процеси. Особливу увагу привертає дослідження ротової мікробіоти як потенційного джерела тригерів для аутоімунних захворювань. У центрі цієї концепції – гіпотеза про роль порушень симбіозу мікробного середовища порожнини рота у формуванні патологічної імунної відповіді, здатної виходити за межі місцевого осередку. Найбільший інтерес викликає грамнегативний анаероб *Porphyromonas gingivalis* (далі – *P.gingivalis*), представник класичної тріади періопатогенів, до якої також входять *Treponema denticola* та *Tannerella forsythia*. Цей комплекс, відомий як «червоний комплекс», історично асоціюється з тяжкими формами пародонтиту та має виражену здатність до адгезії, інвазії тканин, а також формування стійких біоплівок, що забезпечують тривале виживання бактерій в умовах гіпоксії пародонтальної кишені.

P. gingivalis виділяється серед інших мікроорганізмів завдяки унікальним патогенним властивостям. Він здатний продукувати низку протеолітичних ферментів, зокрема гінгіпаїнів, які розщеплюють білки хазяїна, компоненти міжклітинного матриксу та молекули імунної відповіді, що сприяє порушенню локального імунного гомеостазу. Це, у свою чергу, веде до посилення місцевого запалення, хронічного дисбіозу та формування полімікробного патогенного консорціуму, здатного персистувати у тканинах пародонту та викликати системні ефекти [4]. Встановлено, що саме через здатність *P.gingivalis* до втручання в механізми імунної регуляції, він може ініціювати аутоімунні процеси, характерні для РА.

Упродовж останніх десятиліть відбулася істотна еволюція в розумінні патогенезу пародонтиту. Раніше домінуючою була концепція, згідно з якою захворювання зумовлювалось присутністю специфічних патогенних мікроорганізмів. Проте із впровадженням високотехнологічних методів, зокрема метагеноміки, метатранскриптоміки та метаболоміки, сформувалася нова парадигма, яка акцентує увагу на динаміці

the circulation of bacterial products such as lipopolysaccharides and the systemic production of pro-inflammatory cytokines, which exacerbate overall inflammation [1].

Thus, both RA and periodontitis are classified as chronic inflammatory diseases, characterized by a prolonged course, tendency to progression, systemic impact on the body, and the decisive role of the immune system in their pathogenesis. Both conditions are marked by activation of both innate and adaptive immunity, excessive production of pro-inflammatory cytokines, disruption of apoptosis, deregulation of cellular response, and active infiltration of affected tissues by immunocompetent cells. These pathophysiological similarities, along with clinical observations of the frequent coexistence of RA and periodontitis, form the basis for further investigation of intersystem interactions, which may have not only diagnostic but also prognostic and therapeutic significance.

Within the current trend of interdisciplinary integration of medical knowledge, there is growing scientific interest in microbiological factors influencing systemic autoimmune processes. Special attention is drawn to the study of the oral microbiota as a potential source of triggers for autoimmune diseases. At the core of this concept is the hypothesis of the role of microbial symbiosis disturbances in the oral cavity in forming a pathological immune response capable of extending beyond the local site. Of greatest interest is the Gram-negative anaerobe *Porphyromonas gingivalis* (hereafter – *P.gingivalis*), a representative of the classical periodontal pathogen triad, which also includes *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia*. This complex, known as the «red complex», has been historically associated with severe forms of periodontitis and exhibits a strong ability to adhere, invade tissues, and form persistent biofilms, which allow prolonged bacterial survival in the hypoxic environment of the periodontal pocket.

P.gingivalis stands out among other microorganisms due to its unique pathogenic properties. It is capable of producing a number of proteolytic enzymes, particularly gingipains, which degrade host proteins, components of the extracellular matrix, and immune response molecules, thereby disrupting local immune homeostasis. This, in turn, leads to enhanced local inflammation, chronic dysbiosis, and the formation of a polymicrobial pathogenic consortium capable of persisting in periodontal tissues and inducing systemic effects [4]. It has been established that it is precisely due to *P.gingivalis's* ability to interfere with immune regulatory mechanisms that it can initiate autoimmune processes characteristic of RA.

Over the past decades, there has been a significant evolution in the understanding of periodontitis pathogenesis. Previously, the dominant concept held that the disease was caused by the presence of specific pathogenic microorganisms. However, with the advent of high-throughput technologies such as metagenomics, metatranscriptomics, and metabolomics, a new paradigm has emerged that focuses on the dynamics of microbial functional activity and ecological imbalance within the biofilm. In this context, periodontitis is viewed as a consequence of a dysbiotic shift in the symbiotic microbial ecosystem, which provokes a loss of immune tolerance and triggers a cascade of chronic inflammation.

функціональної активності мікробіоти та порушенні екологічного балансу у біоплівці. У цьому контексті пародонтит розглядається як наслідок дисбіотичного зсуву симбіотичної мікробної екосистеми, що провокує втрату толерантності імунною системою та запускає каскад хронічного запалення.

Дисбіоз, як ключовий патогенетичний механізм, включає не лише кількісні, а й функціональні зміни у складі мікробіоти. Важливим є те, що мікроорганізми в умовах дисбіозу не діють ізольовано, а вступають у складні синергічні взаємодії, які включають кооперативну регуляцію генів вірулентності, метаболічну взаємозалежність, обмін сигнальними молекулами та взаємну активацію факторів патогенності. Такі інтегровані мікробні мережі здатні ефективно блокувати захисні механізми хазяїна, унеможливлюючи елімінацію інфекції. Внаслідок цього формується стабільне дисбіотичне середовище з високим патогенним потенціалом, яке сприяє не лише локальній деструкції пародонту, а й системному поширенню прозапальних сигналів – особливо в осіб із генетичною або імунною схильністю до розвитку АІЗ.

Окрему нішу в сучасній науці займають дослідження, що вивчають взаємозв'язок між оральною мікробіотою та аутоімунними захворюваннями, зокрема РА. У цьому аспекті особлива увага зосереджена на здатності *P.gingivalis* до експресії ферменту пептидиларгінін-деімінази (*peptidylarginine deiminase* – PPAD), який каталізує цитрулінування білків хазяїна – процес, у якому аргінінові залишки амінокислот перетворюються на цитрулін. У результаті ці білки набувають нових антигенних властивостей і стають мішенню для утворення антитіл до цитрулінованих білків (*anti-citrullinated protein antibodies* – АСРА). АСРА вважаються високоспецифічними маркерами РА і відіграють важливу роль у діагностиці та прогнозуванні цього захворювання [7]. Відомо, що серопозитивність за АСРА часто передує клінічному дебюту артриту на кілька років, що надає цим антитілам особливого значення для первинного скринінгу у групах ризику.

Крім того, встановлено, що *P.gingivalis* має здатність проникати у системний кровотік, де ініціює активацію дендритних клітин і Т-лімфоцитів у периферичних лімфоїдних органах, що призводить до генералізації запальної відповіді. Це сприяє не лише підтриманню хронічного запалення, але й потенційно прискорює розвиток і прогресування РА. У клінічних спостереженнях підтверджено, що присутність *P.gingivalis* у пародонтальних кишенях значно частіше виявляється у пацієнтів із діагностованим РА, причому її рівень корелює з активністю запального процесу в суглобах [7].

З огляду на викладене, *P.gingivalis* розглядається як перспективна мішень для профілактичних і терапевтичних стратегій у пацієнтів з високим ризиком розвитку РА. Аналіз складу оральної мікробіоти – зокрема дослідження слини або вмісту пародонтальних кишень – набуває значення як неінвазивний інструмент раннього виявлення імунопатологічних змін. Такий підхід може бути інтегрований у систему персоналізованої медицини, дозволяючи здійснювати ранню ідентифікацію пацієнтів, які потребують моніторингу або превентивного втручання з боку ревматологів, стоматологів та імунологів.

Dysbiosis, as a key pathogenetic mechanism, involves not only quantitative but also functional changes in the microbiota composition. Importantly, microorganisms under dysbiotic conditions do not act in isolation but engage in complex synergistic interactions, which include cooperative regulation of virulence genes, metabolic interdependence, exchange of signaling molecules, and mutual activation of pathogenicity factors. These integrated microbial networks can effectively block host defense mechanisms, making infection elimination impossible. As a result, a stable dysbiotic environment with high pathogenic potential is formed, which contributes not only to local periodontal destruction but also to the systemic dissemination of pro-inflammatory signals – especially in individuals with genetic or immune predisposition to the development of autoimmune diseases.

A distinct niche in modern science is occupied by studies exploring the relationship between the oral microbiota and autoimmune diseases, particularly RA. In this context, special attention is focused on the ability of *P.gingivalis* to express the enzyme peptidylarginine deiminase (PPAD), which catalyzes the citrullination of host proteins-a process in which arginine residues in amino acids are converted into citrulline. As a result, these proteins acquire new antigenic properties and become targets for the formation of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA). ACPA are considered highly specific markers of RA and play an important role in the diagnosis and prognosis of this disease [7]. It is known that ACPA seropositivity often precedes the clinical onset of arthritis by several years, which gives these antibodies particular importance for primary screening in at-risk groups.

In addition, it has been established that *P.gingivalis* has the ability to penetrate the systemic bloodstream, where it initiates the activation of dendritic cells and T lymphocytes in peripheral lymphoid organs, leading to the generalization of the inflammatory response. This contributes not only to the maintenance of chronic inflammation but may also potentially accelerate the development and progression of RA. Clinical observations have confirmed that the presence of *P.gingivalis* in periodontal pockets is detected significantly more often in patients diagnosed with RA, and its levels correlate with the activity of the inflammatory process in the joints [7].

In light of the above, *P.gingivalis* is considered a promising target for preventive and therapeutic strategies in patients at high risk of developing RA. Analysis of the oral microbiota composition-particularly the examination of saliva or the contents of periodontal pockets-is gaining importance as a non-invasive tool for early detection of immunopathological changes. This approach can be integrated into a personalized medicine system, enabling early identification of patients who require monitoring or preventive intervention by rheumatologists, dentists, and immunologists.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані про патогенетичний зв'язок між ревматоїдним артритом і пародонтитом, з акцентом на роль оральної мікробіоти в розвитку аутоімунних процесів.

Objective – to summarize current data on the pathogenic link between rheumatoid arthritis and periodontitis, with an emphasis on the role of oral microbiota in the development of autoimmune processes.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/) та Google Scholar (https://scholar.google.com/), в яких висвітлювались відомості про патогенетичний зв'язок між РА і пародонтитом. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: ревматоїдний артрит, пародонтит, *Porphyromonas gingivalis*, мікробна біоплівка, мікробіом, ротова порожнина, цитрулінування. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списка літератури та релевантність досліджень. Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо патогенетичного зв'язку між РА і пародонтитом; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) відкритий доступ до повнотекстової статті. Огляд підготовлено у відповідності до ключових засад настанови PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [8].

MATERIALS AND METHODS

Publications were selected from the databases PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/) and Google Scholar (https://scholar.google.com/), which presented information on the pathogenic connection between RA and periodontitis. At the first stage, a search for literature sources was carried out using the following keywords: rheumatoid arthritis, periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, microbial biofilm, microbiome, oral cavity, citrullination. At the second stage, article abstracts were reviewed and publications not meeting the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were examined for compliance with the inclusion criteria and relevance to the study. The inclusion criteria for the sample of publications subject to content analysis were as follows: 1) presentation of current data on the pathogenic relationship between RA and periodontitis; 2) compliance with the key principles of evidence-based medicine; 3) open access to the full text of the article. The review was prepared in accordance with the key principles of the PRISMA guideline (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Розвиток симбіотичної мікробіоти у ротовій порожнині

Ротова порожнина людини є надзвичайно складною та функціонально динамічною анатомічною екосистемою, що виконує не лише первинні функції, пов'язані з травленням і мовленням, але й слугує ключовим осередком мікробної колонізації. Вона утворює унікальне середовище, яке підтримує життєдіяльність широкого спектра коменсальних мікроорганізмів, завдяки постійному доступу до нутрієнтів із слини, їжі та тканинного ексудату, високій вологості, стабільному температурному режиму та наявності різних рівнів доступності кисню. Поєднання аеробних, факультативно-анаеробних і облігатно-анаеробних умов забезпечує формування складної мікробної екосистеми з високим рівнем метаболічної активності.

Особливу роль у стабільності мікробного біоценозу відіграють неепітелізовані тверді (зуби) та м'які (наприклад, ясна, язик, піднебіння, слизова оболонка щік) поверхні, які не піддаються фізіологічному оновленню, що створює умови для довготривалої адгезії мікроорганізмів і утворення структурованих біоплівок. Ці біоплівки – це не просто випадкові скупчення мікроорганізмів, а складні мікробні спільноти, що мають здатність до самоорганізації, внутрішньої комунікації (кворумного сигналінгу) та взаємодії з макроорганізмом, зокрема з клітинами епітелію,

Development of the symbiotic microbiota in the oral cavity

The human oral cavity is an extremely complex and functionally dynamic anatomical ecosystem that performs not only primary functions related to digestion and speech, but also serves as a key site of microbial colonization. It forms a unique environment that supports the viability of a wide range of commensal microorganisms due to constant access to nutrients from saliva, food, and tissue exudate, high humidity, stable temperature conditions, and varying levels of oxygen availability. The combination of aerobic, facultative anaerobic, and obligate anaerobic conditions enables the formation of a complex microbial ecosystem with a high level of metabolic activity.

A special role in the stability of the microbial biocenosis is played by non-epithelialized hard (teeth) and soft (e.g., gingiva, tongue, palate, buccal mucosa) surfaces that are not subject to physiological renewal, which creates favorable conditions for long-term adhesion of microorganisms and the formation of structured biofilms. These biofilms are not just random accumulations of microorganisms, but complex microbial communities capable of self-organization, internal communication (quorum sensing), and interaction with the host, particularly with epithelial cells, fibroblasts, and immunocompetent elements. Biofilms can become

фібробластами й імунокомпетентними елементами. Біоплівки стають потенційними резервуарами патобіонтів і тригером для хронічного запалення за умови порушення балансу з боку імунної системи.

Станом на сьогодні відомо, що у ротовій порожнині здорової людини ідентифіковано понад 700 видів мікроорганізмів, багато з яких перебувають у симбіотичних або мутуалістичних відносинах з організмом господаря [9]. Здоровий мікробіом ротової порожнини формується як результат делікатної взаємодії між імунною системою господаря, міжбактеріальними конкурентними взаємодіями та факторами середовища. Саме цей стан динамічної рівноваги запобігає гіперколонізації патогенними мікроорганізмами та сприяє формуванню імунної толерантності.

У разі порушення гомеостазу, зумовленого зниженням імунної відповіді, змінами в раціоні харчування, неадекватною гігієною або застосуванням антибіотиків широкого спектра дії, відбувається зсув мікробного складу в бік патобіонтного домінування. Такий дисбіоз спричиняє порушення бар'єрної функції слизової оболонки та активує вроджені й адаптивні імунні механізми. Постійна наявність біоплівки, особливо в пришийкових зонах ясен, провокує хронічне запалення, ініційоване взаємодією мікробних продуктів життєдіяльності з рецепторами епітеліальних клітин, макрофагів і дендритних клітин. Унаслідок цього відбувається секреція прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-6, TNF-α) та активація остеокластогенезу, що призводить до прогресивної деструкції тканин пародонта, з клінічними проявами у вигляді пародонтиту [7].

Формування мікробіоти ротової порожнини розпочинається невдовзі після народження й є критично важливим для нормального імунного дозрівання, метаболічної адаптації та становлення орального гомеостазу. Уже протягом перших годин життя на слизовій оболонці новонароджених виявляються типові представники коменсальної мікрофлори, зокрема *Staphylococcus epidermidis* та представники роду *Streptococcus*, які виступають першими колонізаторами. Одним з перших домінуючих видів, що з'являється в ротовій порожнині новонародженого, є *Streptococcus salivarius*, який виявляється вже протягом перших 8 годин після пологів [10]. Цей мікроорганізм є піонерним видом, що завдяки здатності до адгезії, продукції антимікробних пептидів та модулюванню місцевої імунної відповіді, створює сприятливі умови для заселення наступних мікробних представників.

На етапі прорізування зубів відбувається кардинальна перебудова мікроекології ротової порожнини. Поява нових, твердих і нерегенеруючих поверхонь, таких як емаль зубів, створює додаткові мікроніші для бактеріальної адгезії та біоплівкоутворення. Водночас із цим спостерігається зміна харчового раціону – перехід від молочного до змішаного типу годування, що змінює якісний та кількісний склад мікробного субстрату. Ці фактори сприяють значному підвищенню мікробного різноманіття, збільшенню кількості факультативних та облігатних анаеробів і ускладненню біоплівкових структур.

У процесі становлення мікробіому ротової порожнини спостерігається індивідуалізація його складу, що формується під впливом генетичних, екологічних і поведінкових чинників. У здорових дітей та дорослих

potential reservoirs of pathobionts and a trigger for chronic inflammation when immune balance is disrupted.

To date, it is known that more than 700 species of microorganisms have been identified in the oral cavity of a healthy person, many of which exist in symbiotic or mutualistic relationships with the host organism [9]. A healthy oral microbiome is formed as a result of delicate interaction between the host immune system, interbacterial competitive relationships, and environmental factors. This state of dynamic equilibrium prevents hypercolonization by pathogenic microorganisms and promotes the formation of immune tolerance.

In the event of homeostasis disruption, caused by reduced immune response, changes in diet, inadequate hygiene, or the use of broad-spectrum antibiotics, a shift in microbial composition toward pathobiont dominance occurs. Such dysbiosis leads to a disruption of the mucosal barrier function and activates both innate and adaptive immune mechanisms. The constant presence of biofilm, especially in the cervical regions of the gums, provokes chronic inflammation initiated by the interaction of microbial metabolic products with receptors of epithelial cells, macrophages, and dendritic cells. As a result, pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, TNF-α) are secreted, and osteoclastogenesis is activated, leading to progressive destruction of periodontal tissues, with clinical manifestations in the form of periodontitis [7].

The formation of the oral microbiota begins shortly after birth and is critically important for proper immune maturation, metabolic adaptation, and the establishment of oral homeostasis. Already within the first hours of life, typical representatives of the commensal microflora are found on the mucous membrane of newborns, particularly *Staphylococcus epidermidis* and members of the genus *Streptococcus*, which act as primary colonizers. One of the first dominant species to appear in the newborn's oral cavity is *Streptococcus salivarius*, which is detected within the first 8 hours after birth [10]. This microorganism is a pioneer species that, due to its ability to adhere, produce antimicrobial peptides, and modulate the local immune response, creates favorable conditions for the settlement of subsequent microbial representatives.

During the teething stage, a radical reorganization of the oral microecology occurs. The appearance of new, hard, and non-regenerating surfaces such as tooth enamel creates additional microniches for bacterial adhesion and biofilm formation. At the same time, changes in diet are observed-a transition from milk to mixed feeding-which alters both the qualitative and quantitative composition of the microbial substrate. These factors contribute to a significant increase in microbial diversity, an increase in the number of facultative and obligate anaerobes, and a greater complexity of biofilm structures.

During the establishment of the oral microbiome, an individualization of its composition is observed, which is shaped by genetic, environmental, and behavioral factors. In healthy children and adults, the dominant bacteria are usually gram-positive facultative anaerobes, mainly representatives of the genera *Streptococcus* and *Actinomyces*, which play an important role in maintaining ecological balance. These microorganisms implement a number of mechanisms to control pathogenic bacteria species – through competition for

зазвичай домінують грампозитивні факультативно-анаеробні бактерії, головним чином представники родів *Streptococcus* і *Actinomyces*, які виконують важливу роль у підтриманні екологічного балансу. Ці мікроорганізми реалізують низку механізмів контролю над патогенними видами – через конкуренцію за живильні речовини, індукцію продукції антимікробних сполук (бактеріоцинів), а також модуляцію місцевої імунної відповіді з активацією толерантних Т-клітинних популяцій.

Фізіологічна рівновага між симбіотичною мікрофлорою та імунною системою господаря забезпечує стійкість орального середовища та відсутність клінічно значущих запальних процесів у тканинах пародонта. Однак за умов втрати цього балансу виникає дисбіоз – зміна структури й функції мікробіому, що веде до формування прозапального мікросередовища, посилення продукції ліпополісахаридів, активації Toll-подібних рецепторів (TLR) та запуску хронічного імунного запалення.

Мікробна біоплівка як ключовий елемент патогенезу пародонтиту

Мікробіом ротової порожнини є надзвичайно складною, багатокомпонентною та високоорганізованою біологічною системою, що формується й підтримується у вигляді багатовидових біоплівок. Ці біоплівки щільно адгезуються до як м'яких, так і твердих анатомічних субстратів, зокрема до емалі зубів, де вони набувають форми зубного нальоту. Завдяки наявності різноманітних екологічних ніш, сформованих унікальною анатомією ротової порожнини, фізико-хімічним мікросередовищем, впливом слини, залишками їжі, механічними чинниками (жування, мовлення) та температурною сталістю, створюються оптимальні умови для підтримання життєдіяльності резидентних мікроорганізмів. Оральний мікробіом значно відрізняється від мікробіот інших анатомічних зон, таких як шкіра або кишечник, не лише за видовим складом, а й за ступенем стабільності та здатністю до саморегуляції в умовах помірних зовнішніх впливів.

Важливо підкреслити, що специфічність мікробного складу оральної біоплівки значною мірою визначається параметрами місцевого мікросередовища – рівнем pH, доступністю кисню, температурою, характером доступного субстрату (вуглеводи, глікопротеїни, амінокислоти), наявністю іонів кальцію та фосфору. Певні таксони можуть успішно колонізувати лише ті ділянки, де ці фактори перебувають у фізіологічно прийнятному діапазоні. Таким чином, мікробіом ротової порожнини перебуває в постійній симбіотичній взаємодії з організмом людини, виконуючи критичні функції – від участі у формуванні колонізаційної резистентності до патогенів до модулювання розвитку імунної системи слизових оболонок. Коменсальні бактерії не лише витісняють патобіонтів конкурентними механізмами, а й пригнічують надмірну імунну відповідь через інгібування Toll-подібних рецепторів (TLR) або активацію толерантних лімфоцитів, запобігаючи хронічному запаленню [12].

Окрім локальної дії, мікробіом порожнини рота виконує системні функції, беручи участь у багатьох фізіологічних процесах. Зокрема, він відіграє важливу роль у реалізації ентеослинового шляху метаболізму нітратів – *nitrate–nitrite–nitric oxide pathway* – nutrients, induction of antimicrobial compound production (bacteriocins), as well as modulation of the local immune response with activation of tolerant T-cell populations.

The physiological balance between the symbiotic microflora and the host immune system ensures the stability of the oral environment and the absence of clinically significant inflammatory processes in the periodontal tissues. However, when this balance is lost, dysbiosis occurs-a change in the structure and function of the microbiome that leads to the formation of a pro-inflammatory microenvironment, increased production of lipopolysaccharides, activation of Toll-like receptors (TLRs), and the initiation of chronic immune inflammation.

Microbial biofilm as a key element in the pathogenesis of periodontitis

The oral microbiome is an extremely complex, multicomponent, and highly organized biological system, formed and maintained in the form of multispecies biofilms. These biofilms are tightly adhered to both soft and hard anatomical substrates, particularly to the enamel of teeth, where they form what is known as dental plaque. Thanks to the presence of various ecological niches formed by the unique anatomy of the oral cavity, the physicochemical microenvironment, the influence of saliva, food residues, mechanical factors (chewing, speaking), and temperature constancy, optimal conditions are created for maintaining the viability of resident microorganisms. The oral microbiome significantly differs from the microbiota of other anatomical zones such as the skin or intestines, not only in terms of species composition but also in terms of its stability and ability to self-regulate under moderate external influences.

It is important to emphasize that the specificity of the microbial composition of the oral biofilm is largely determined by the parameters of the local microenvironment-pH level, oxygen availability, temperature, the nature of available substrates (carbohydrates, glycoproteins, amino acids), and the presence of calcium and phosphorus ions. Certain taxa can successfully colonize only those areas where these factors remain within physiologically acceptable ranges. Thus, the oral microbiome remains in constant symbiotic interaction with the human body, performing critical functions-from contributing to colonization resistance against pathogens to modulating the development of the mucosal immune system. Commensal bacteria not only displace pathobionts through competitive mechanisms but also suppress excessive immune responses by inhibiting Toll-like receptors (TLRs) or activating tolerant lymphocytes, thereby preventing chronic inflammation [12].

In addition to local effects, the oral microbiome performs systemic functions, participating in many physiological processes. In particular, it plays a significant role in the enterosalivary nitrate metabolism pathway – the *nitrate–nitrite–nitric oxide pathway* – which has a direct influence on vascular tone, blood pressure levels, and endothelial function. Oral bacteria capable

який має безпосередній вплив на судинний тонус, рівень артеріального тиску та ендотеліальну функцію. Бактерії ротової порожнини, здатні редукувати нітрати до нітритів, виступають ключовою ланкою цього шляху, особливо у контексті гіпоксичних станів, коли ендотеліальна NO-синтаза функціонує недостатньо. Таким чином, дисбіоз орального мікробіому може мати далекосяжні наслідки для системного здоров'я, зокрема для серцево-судинної системи [13, 14].

Проте, симбіоз між мікробіомом ротової порожнини та організмом господаря є вкрай динамічним і чутливим до дії екзо- та ендогенних детермінант. Поведінкові фактори (нездорове харчування, недостатня гігієна, куріння, вживання алкоголю), психоемоційний стан, медикаментозна терапія (антибіотики, імуносупресанти), а також соціально-економічні чинники здатні спричиняти зсув у мікробному складі з переходом від симбіозу до дисбіозу. Дисбіотичний мікробіом втрачає функціональну стійкість, підвищується рівень запальних маркерів, збільшується кількість опортуністичних патогенів, що підвищує ризик розвитку як локальних (карієс, гінгівіт, пародонтит), так і системних ускладнень (атеросклероз, діабет 2-го типу, нейродегенеративні хвороби) [12–14].

Після професійного або щоденного гігієнічного очищення зубних поверхонь, відбувається негайна адсорбція високомолекулярних білків слини на оголену поверхню емалі, що призводить до утворення так званої набутої плівки – *acquired pellicle*. Ця плівка, що утворюється на кристалах гідроксиапатиту, є високоорганізованою структурою, до складу якої входять глікопротеїни (муцини, статерини), ферменти (α-амілаза), пролін-збагачені білки, аглютиніни. Вони не лише змінюють фізико-хімічні характеристики поверхні (гідрофільність, електростатичний потенціал), але й визначають спектр мікроорганізмів, здатних до адгезії на початковому етапі біоплівкоутворення [7, 11].

Адгезія бактерій до зубної поверхні – це багатоступенева подія, в якій беруть участь як специфічні молекулярні взаємодії, так і неспецифічні сили, такі як електростатичні, вандерваальсові, гідрофобні ефекти. Спочатку до пелікули приєднуються грампозитивні факультативно-анаеробні коки та палички – переважно представники родів *Streptococcus* (зокрема *S.sanguinis*, *S.mitis*) та *Actinomyces*, які мають високу афінність до компонентів пелікули. Наприклад, *S.sanguinis* зв'язується з α-амілазою, а *Actinomyces* – зі статерином і проліновими білками. Ці ранні колонізатори створюють мікроекосистему, що підтримує коагрегацію наступних видів.

Формування стабільної біоплівки відбувається шляхом кооперативних міжвидових взаємодій, аутогенезу й екзополісахаридної матриці. У подальшому до біоплівки приєднуються грамнегативні анаеробні бактерії з нижчим адгезивним потенціалом, які здатні формувати міжвидові коагрегати. Одним з таких ключових мостових організмів є *Fusobacterium nucleatum*, що завдяки експресії специфічних білків (RadD, Fap2) утворює функціональні мости між ранніми та пізніми колонізаторами, включно з *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Capnocytophaga* та іншими.

Сучасні мікроскопічні методи, зокрема CLASI-FISH, дозволили детально описати складну тривимірну архітектуру біоплівки. Зокрема, виявлено структури типу «зубний їжак», у центрі яких домінує *Corynebacterium matruchotii*, оточений нитчастими бактеріями (*Leptotrichia*, *Capnocytophaga*) та коковими формами (*Streptococcus*, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*). Ця архітектура забезпечує просторову стабільність і метаболічну синтрофію між видами, сприяючи довготривалому виживанню біоплівки в умовах змінного середовища.

of reducing nitrates to nitrites serve as a key link in this pathway, especially in hypoxic conditions where endothelial nitric oxide synthase is insufficiently active. Thus, dysbiosis of the oral microbiome can have far-reaching consequences for systemic health, particularly for the cardiovascular system [13, 14].

However, the symbiosis between the oral microbiome and the host organism is extremely dynamic and sensitive to exogenous and endogenous determinants. Behavioral factors (unhealthy diet, poor hygiene, smoking, alcohol consumption), psychoemotional state, medication (antibiotics, immunosuppressants), and socio-economic conditions can all lead to a shift in microbial composition from symbiosis to dysbiosis. A dysbiotic microbiome loses its functional stability, inflammatory markers increase, and the number of opportunistic pathogens grows, which raises the risk of both local complications (caries, gingivitis, periodontitis) and systemic ones (atherosclerosis, type 2 diabetes, neurodegenerative diseases) [12–14].

After professional or daily hygienic cleaning of the tooth surfaces, there is immediate adsorption of high-molecular-weight salivary proteins onto the exposed enamel surface, leading to the formation of the so-called acquired pellicle – *acquired pellicle*. This film, formed on hydroxyapatite crystals, is a highly organized structure composed of glycoproteins (mucins, statherins), enzymes (α-amylase), proline-rich proteins, and agglutinins. These components not only alter the physicochemical characteristics of the surface (hydrophilicity, electrostatic potential) but also determine the spectrum of microorganisms capable of adhering during the initial stage of biofilm formation [7, 11].

Bacterial adhesion to the tooth surface is a multistep event involving both specific molecular interactions and non-specific forces such as electrostatic, van der Waals, and hydrophobic effects. Initially, gram-positive facultative anaerobic cocci and rods-mainly representatives of the genera *Streptococcus* (particularly *S.sanguinis*, *S.mitis*) and *Actinomyces* – bind to the pellicle due to their high affinity for its components. For example, *S.sanguinis* binds to α-amylase, while *Actinomyces* binds to statherin and proline-rich proteins. These early colonizers create a microecosystem that supports the coaggregation of subsequent species.

The formation of a stable biofilm occurs through cooperative interspecies interactions, autogenesis, and the development of an exopolysaccharide matrix. Later, gram-negative anaerobic bacteria with lower adhesive potential join the biofilm, forming interspecies coaggregates. One of the key bridging organisms is *Fusobacterium nucleatum*, which, through the expression of specific proteins (RadD, Fap2), forms functional bridges between early and late colonizers, including *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Capnocytophaga*, and others.

Modern microscopic techniques, particularly CLASI-FISH, have made it possible to describe in detail the complex three-dimensional architecture of the biofilm. For instance, «hedgehog» structures have been identified, with *Corynebacterium* matruchotii dominating the center, surrounded by numerous filamentous bacteria (*Leptotrichia*, *Capnocytophaga*) and coccal forms (*Streptococcus*, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*). This architecture ensures spatial stability and metabolic syntrophy among the species, promoting the long-term survival of the biofilm under changing conditions.

bacterium matruchotii, а навколо – численні нитководібні бактерії (*Leptotrichia*, *Capnocytophaga*) та кокові форми (*Streptococcus*, *Haemophilus*, *Aggregatibacter*). Ця архітектура забезпечує просторову стабільність та метаболічну синтрофію між видами, сприяючи довготривалому існуванню біоплівки у змінних умовах.

Окремі анатомічні ділянки порожнини рота (язик, піднебіння, щоки, зуби) мають власну мікробну нішу, яка залежить від рівня зволоження, доступу кисню, наявності субстратів та механічного навантаження. Біоплівки поділяються на надясенні та підясенні. Надясенні біоплівки утворюються над краєм ясен, характеризуються вищим рівнем окиснення та домінуванням грампозитивної флори. У разі недостатньої гігієни відбувається формування пародонтальних кишень, де переважають анаеробні патобіонти, такі як *Porphyromonas gingivalis*, які мають здатність до інвазії у клітини господаря, інгібування апоптозу та активації прозапальних сигнальних шляхів (наприклад, NF-κB), сприяючи прогресії пародонтиту.

За даними низки досліджень, зокрема [7], участь таких анаеробних бактерій в інфільтрації тканин ротової порожнини пов'язана не лише з локальною деструкцією, але й із системним запаленням, що потенційно асоціюється з розвитком атеросклерозу, РА, цукрового діабету та хвороби Альцгеймера. Таким чином, оральна біоплівка не є ізольованою структурою, а інтегральною частиною складної біологічної системи, що впливає на загальне здоров'я людини.

Certain anatomical areas of the oral cavity (tongue, palate, cheeks, teeth) have their own microbial niche, which depends on the level of moisture, oxygen availability, presence of substrates, and mechanical load. Biofilms are divided into supragingival and subgingival. Supragingival biofilms form above the gingival margin, are characterized by a higher level of oxidation, and are dominated by gram-positive flora. In the case of insufficient hygiene, periodontal pockets form, where anaerobic pathobionts such as *Porphyromonas gingivalis* prevail. These bacteria are capable of invading host cells, inhibiting apoptosis, and activating pro-inflammatory signaling pathways (e.g., NF-κB), contributing to the progression of periodontitis. According to several studies, including [7], the involvement of such anaerobic bacteria in the infiltration of oral tissues is associated not only with local destruction but also with systemic inflammation, which is potentially linked to the development of atherosclerosis, RA, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease. Thus, the oral biofilm is not an isolated structure but an integral part of a complex biological system that affects overall human health.

Метаболічна активність мікробіому ротової порожнини: вплив на імунний баланс та бар'єрну функцію

Метаболіти, що синтезуються резидентними коменсальними мікроорганізмами, є не лише побічними продуктами їх метаболічної активності, а й важливими медіаторами, які відіграють центральну роль у підтриманні імунного гомеостазу як на місцевому, так і на системному рівнях. Вони функціонують як сигнальні молекули, які здатні модулювати активність широкого спектра імунних клітин, впливаючи на баланс між прозапальними та протизапальними реакціями, а також визначаючи ступінь імунної толерантності слизових оболонок. Метаболіти, що виробляються нормофлорою ротової порожнини, зокрема в складі біоплівок, мають значення не лише для локального середовища, але й потенційно впливають на системні імунні механізми через транслокацію у кровотік або шляхом індукції вторинних імунних каскадів [13].

Однією з найбільш досліджених і клінічно значущих груп таких метаболітів є похідні триптофану. У нормі L-триптофан, як незамінна амінокислота, метаболізується під дією ферменту триптофанази, який експресується низкою коменсальних бактерій, зокрема представниками роду *Lactobacillus*. У результаті цього процесу утворюються індольні сполуки, зокрема індол-3-ацетат, індол-3-альдегід та інші похідні, які виступають природними лігандами для арильного рецептора вуглеводів (AhR – *aryl hydrocarbon receptor*). Активація AhR в епітеліальних та імунних клітинах слизових оболонок запускає транскрипційні програми, що сприяють диференціації Т-регуляторних клітин (Treg), та індукує продукцію протизапальних цитокінів, таких як IL-10. Крім того,

Metabolic activity of the oral microbiome: impact on immune balance and barrier function

Metabolites synthesized by resident commensal microorganisms are not only byproducts of their metabolic activity but also important mediators that play a central role in maintaining immune homeostasis, both at the local and systemic levels. They function as signaling molecules capable of modulating the activity of a wide range of immune cells, influencing the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory responses, and determining the degree of mucosal immune tolerance. Metabolites produced by the normal oral flora, particularly within biofilms, are important not only for the local environment but may also potentially affect on systemic immune mechanisms through translocation into the bloodstream or by inducing secondary immune cascades [13].

One of the most studied and clinically significant groups of such metabolites are tryptophan derivatives. Under normal conditions, L-tryptophan, as an essential amino acid, is metabolized by the enzyme tryptophanase, which is expressed by several commensal bacteria, particularly representatives of the genus *Lactobacillus*. As a result of this process, indole compounds are formed, including indole-3-acetate, indole-3-aldehyde, and other derivatives, which act as natural ligands for the aryl hydrocarbon receptor (AhR – *aryl hydrocarbon receptor*). Activation of AhR in epithelial and immune cells of mucosal surfaces triggers transcriptional programs that promote the differentiation of regulatory T cells (Treg) and induce the production of anti-inflammatory cytokines such as IL-10. In addition, AhR activation is associated with enhanced epithelial barrier function and reduced expression of genes responsible for the

активація AhR асоціюється з посиленням бар'єрної функції епітелію та зменшенням експресії генів, що відповідають за продукцію прозапальних медіаторів. Таким чином, метаболіти триптофану мають потужний імуномодулюючий потенціал, і AhR розглядається як перспективна терапевтична мішень у лікуванні хронічних запальних станів, таких як виразковий коліт, псоріаз, респіраторні алергози та аутоімунні ураження слизових оболонок [13].

До іншої ключової групи імуномодулюючих метаболітів належать коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA – *short-chain fatty acids*), зокрема бутират, ацетат та пропіонат. Вони утворюються шляхом ферментації недигестованих харчових волокон анаеробними бактеріями, що колонізують як кишечник, так і ротову порожнину. SCFA беруть участь у численних механізмах регуляції імунної відповіді, зокрема через взаємодію з рецепторами клітинної поверхні, такими як GRP43 (*G-protein-coupled receptor 43*), що експресується на імунокомпетентних клітинах – макрофагах, дендритних клітинах, нейтрофілах. Активація GRP43 призводить до пригнічення секреції прозапальних цитокінів (наприклад, TNF-α, IL-6, IL-1β), обмеження інфільтрації імунних клітин у запальні вогнища та стабілізації клітинного метаболізму в умовах окисного стресу.

Важливою властивістю SCFA є їхня здатність впливати на епігенетичні механізми. Зокрема, бутират діє як інгібітор гістондеацетилаз (HDAC), змінюючи стан хроматину та регулюючи експресію генів, залучених у диференціацію Т-клітин, продукцію інтерлейкінів та активацію фагоцитів. У такий спосіб SCFA забезпечують гнучке й адаптивне програмування імунної відповіді. Крім того, SCFA здатні активувати процес аутофагії – механізм деградації та переробки пошкоджених клітинних компонентів, який водночас є критичним для очищення клітини від внутрішньоклітинних патогенів, стабілізації імунного статусу та презентації антигенів. Аутофагія також відіграє важливу роль у формуванні толерантності слизової оболонки до коменсальної мікрофлори [15, 16].

З огляду на зазначене вище, метаболіти, продуковані резидентною мікрофлорою, виконують низку фундаментальних функцій, які виходять далеко за межі місцевої регуляції. Вони впливають на морфологічну цілісність епітеліального бар'єра, підтримують його гомеостаз і запобігають проникненню патогенних мікроорганізмів. Імуномодулююча дія SCFA та індольних сполук є не лише наслідком мікробної активності, але й критичною передумовою забезпечення захисту організму від надмірного запалення, аутоімунних порушень та інфекційної сенсибілізації. Стабільність мікробіом-опосередкованого метаболічного фону розглядається сьогодні як один з основних біомаркерів загального імунного здоров'я людини.

Більше того, сучасні дослідження свідчать про потенціал використання мікробних метаболітів як інструментів персоналізованої медицини – для прогнозування ризику запальних захворювань, моніторингу ефективності імунотерапії, а також створення нових класів фармакологічних препаратів, заснованих на мікробіоміці. У контексті клінічної гастроентерології, а також пародонтології, глибоке розуміння ролі мікробних метаболітів є необхідним для розробки ефективних превентивних і терапевтичних

production of pro-inflammatory mediators. Thus, tryptophan metabolites have strong immunomodulatory potential, and AhR is regarded as a promising therapeutic target in the treatment of chronic inflammatory conditions such as ulcerative colitis, psoriasis, respiratory allergies, and autoimmune lesions of the mucous membranes [13].

Another key group of immunomodulatory metabolites includes short-chain fatty acids (SCFAs), particularly butyrate, acetate, and propionate. They are produced through the fermentation of indigestible dietary fibers by anaerobic bacteria colonizing both the intestine and the oral cavity. SCFAs participate in numerous mechanisms regulating the immune response, particularly through interaction with cell surface receptors such as GRP43 (*G-protein-coupled receptor 43*), which is expressed on immunocompetent cells-macrophages, dendritic cells, neutrophils. Activation of GRP43 leads to suppression of the secretion of pro-inflammatory cytokines (such as TNF-α, IL-6, IL-1β), limitation of immune cell infiltration into inflammatory sites, and stabilization of cellular metabolism under oxidative stress conditions.

An important property of SCFAs is their ability to influence epigenetic mechanisms. In particular, butyrate acts as an inhibitor of histone deacetylases (HDAC), altering chromatin structure and regulating the expression of genes involved in T-cell differentiation, interleukin production, and phagocyte activation. In this way, SCFAs provide flexible and adaptive programming of the immune response. In addition, SCFAs are capable of activating the process of autophagy-a mechanism for degrading and recycling damaged cellular components, which is also critical for clearing intracellular pathogens, stabilizing immune status, and presenting antigens. Autophagy also plays an important role in establishing mucosal tolerance to commensal microflora [15, 16].

Given the above, metabolites produced by resident microflora perform a number of fundamental functions that go far beyond local regulation. They influence the morphological integrity of the epithelial barrier, maintain its homeostasis, and prevent the penetration of pathogenic microorganisms. The immunomodulatory action of SCFAs and indole compounds is not only a result of microbial activity but also a critical prerequisite for protecting the body from excessive inflammation, autoimmune disorders, and infectious sensitization. The stability of the microbiome-mediated metabolic background is now considered one of the main biomarkers of overall human immune health.

Moreover, modern studies indicate the potential for using microbial metabolites as tools of personalized medicine-for predicting the risk of inflammatory diseases, monitoring the effectiveness of immunotherapy, and developing new classes of pharmacological agents based on microbiomics. In the context of clinical gastroenterology, as well as periodontology, a deep understanding of the role of microbial metabolites is essential for developing effective preventive and therapeutic strategies based on restoring microbiome balance.

стратегій, що ґрунтуються на принципах відновлення мікробіомного балансу.

Пародонтопатогени як тригери системної аутоімунізації при РА

У значної частини пацієнтів з РА клінічно виявляється супутній пародонтит – хронічне запальне захворювання тканин пародонта, яке у таких випадках часто має більш агресивний, резистентний до стандартної терапії перебіг та ранні ознаки тканинної деструкції. Співіснування РА та пародонтиту, як двох хронічних захворювань з домінуванням імунозапального компонента, виявляє виражений клінічний паралелізм і підтримує гіпотезу про наявність спільних патогенетичних механізмів. На молекулярному рівні обидва стани характеризуються залученням однотипних ефекторних медіаторів запалення (IL-1, TNF-α, IL-6), а також підвищеною активністю матриксних металопротеїназ, що беруть участь у деградації позаклітинного матриксу. Наявність загальних імуногенетичних факторів ризику, таких як носійство алелів HLA-DRB1, а також куріння як екологічний модифікатор імунної відповіді, підсилює припущення про тісний імунопатогенетичний зв'язок між цими двома нозологіями [17–19].

Зростаючий науковий інтерес зосереджується на ролі мікробіому ротової порожнини як потенційного тригера системних аутоімунних реакцій, зокрема у контексті РА. Хронічна інфекція, характерна для пародонтиту, із постійною активацією вроджених та адаптивних імунних механізмів, розглядається як екологічний чинник, що здатен ініціювати втрату толерантності до власних антигенів. Сучасні молекулярні дослідження демонструють, що деякі патогенні мікроорганізми ротової порожнини здатні викликати посттрансляційні зміни білків організму-господаря, з утворенням нових епітопів, які розпізнаються імунною системою як чужорідні, що веде до запуску аутоімунних реакцій.

Одним із таких механізмів є цитрулінування – ферментативна модифікація білків за участю пептидиларгініндезамінази (PAD), у процесі якої аргінін замінюється на цитрулін, що істотно змінює структуру білка і сприяє його антигенності. У контексті інфекційної гіпотези особливу увагу привертає ферментальна активність pPAD – унікального ферменту, що експресується *P.gingivalis* – анаеробним грамнегативним пародонтопатогеном. На відміну від PAD ссавців, бактеріальна pPAD може самостійно здійснювати цитрулінування білків хазяїна без попередньої активації, продукуючи білки-аутоантигени, які є мішенями для АСРА. У тваринних моделях колаген-індукованого артриту показано, що інфікування *P.gingivalis* посилює аутоімунне запалення та продукцію антитіл до колагену II типу, тоді як штами з інактивацією гена pPAD не спричиняють подібного ефекту [20–22].

Більше того, pPAD здатен піддаватися аутоцитрулінуванню, внаслідок чого утворюються не лише екзогенні аутоантигени, а й специфічні імуногенні комплекси, що активують гуморальну відповідь. У пацієнтів із РА виявляють наявність специфічних IgG до цитрулінованого pPAD, які відсутні у здорових осіб або у пацієнтів із ізольованим перебігом пародонтиту. Цей факт свідчить про потенційну роль pPAD не лише як фактора модифікації білків,

Periodontopathogens as triggers of systemic autoimmunity in RA

A significant proportion of patients with RA are clinically diagnosed with concomitant periodontitis – a chronic inflammatory disease of the periodontal tissues, which in such cases often presents with a more aggressive course, resistance to standard therapy, and early signs of tissue destruction. The coexistence of RA and periodontitis, as two chronic diseases with a dominant immunoinflammatory component, demonstrates clear clinical parallels and supports the hypothesis of shared pathogenetic mechanisms. At the molecular level, both conditions are characterized by the involvement of similar inflammatory effector mediators (IL-1, TNF-α, IL-6), as well as increased activity of matrix metalloproteinases involved in the degradation of the extracellular matrix. The presence of common immunogenetic risk factors, such as carriage of HLA-DRB1 alleles, along with smoking as an environmental modifier of the immune response, strengthens the assumption of a close immunopathogenetic link between these two nosologies [17–19].

There is growing scientific interest in the role of the oral microbiome as a potential trigger of systemic autoimmune responses, particularly in the context of RA. Chronic infection characteristic of periodontitis, accompanied by constant activation of innate and adaptive immune mechanisms, is considered an environmental factor capable of initiating the loss of tolerance to self-antigens. Modern molecular studies demonstrate that certain pathogenic microorganisms of the oral cavity are capable of inducing post-translational modifications of host proteins, resulting in the formation of new epitopes that are recognized by the immune system as foreign, leading to the initiation of autoimmune reactions.

One of these mechanisms is citrullination – an enzymatic modification of proteins involving peptidylarginine deiminase (PAD), in which arginine is converted to citrulline, significantly altering the protein structure and enhancing its antigenicity. In the context of the infectious hypothesis, particular attention is drawn to the enzymatic activity of pPAD-a unique enzyme expressed by *P.gingivalis*, an anaerobic gram-negative periodontopathogen. Unlike host-derived PAD in mammals, the bacterial pPAD can independently citrullinate host proteins without prior activation, producing autoantigenic proteins that become targets for ACPA. In animal models of collagen-induced arthritis, infection with *P.gingivalis* has been shown to enhance autoimmune inflammation and the production of antibodies to type II collagen, whereas strains with inactivated pPAD genes do not produce this effect [20–22].

Moreover, pPAD is capable of autocitrullination, resulting in the formation of not only exogenous autoantigens but also specific immunogenic complexes that activate the humoral response. In patients with RA, specific IgG antibodies to citrullinated pPAD have been detected, which are absent in healthy individuals or in patients with isolated periodontitis. This indicates the potential role of pPAD not only as a protein-modifying factor but also as a direct bacterial autoantigen capable of initiating and sustaining autoimmune inflammation in the context of genetic susceptibility.

але й як безпосереднього бактеріального аутоантигену, що здатен запускати і підтримувати аутоімунне запалення в умовах генетичної схильності.

Іншим важливим мікробним чинником, що асоціюється з аутоімунною відповіддю при РА, є *Aggregatibacter* actinomycetemcomitans. Цей мікроорганізм продукує лейкотоксин А (LtxA – *leukotoxin A*), який індукує порушення морфології нейтрофілів, зокрема активацію процесу утворення позаклітинних нейтрофільних пасток (NET – *neutrophil extracellular traps*). У межах цих структур локалізуються цитрулінованні білки, що вивільняються у значній кількості, активуючи аутоантигенну презентацію. У той час як *P.gingivalis* спричиняє екзогенне цитрулінування, *A.actinomycetemcomitans* активує ендогенну PAD нейтрофілів, таким чином посилюючи власний імунозапальний ефект і сприяючи продукції АСРА та ревматоїдного фактора [23].

Докази на користь ролі орального мікробіому в патогенезі РА були посилені результатами досліджень, що продемонстрували суттєві відмінності в мікробному складі слини та зубного нальоту у хворих на РА порівняно з контрольними групами. У пацієнтів із РА виявляється зниження різноманіття коменсальної флори, дисбіотичне збільшення представників родів *Prevotella*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, а також зменшення кількості симбіонтних видів. Профілі мікробіоти мають прямий кореляційний зв'язок з клінічними індикаторами активності захворювання, такими як рівень С-реактивного білка, кількість болісних суглобів та титри АСРА. Комплексні діагностичні алгоритми, що базуються на аналізі орального мікробіому, демонструють високу аналітичну чутливість і специфічність (понад 80%), а їх комбінація з кишковим та слинним мікробіомними даними дозволяє досягти ще вищої точності для раннього виявлення захворювання [17, 23].

Таким чином, мікробіом ротової порожнини набуває значення не лише локального фактора ризику, а й системного імунного модифікатора, що здатен ініціювати, підтримувати та потенціювати розвиток РА. Його структурні, метаболічні та антигенні характеристики розглядаються як потенційні біомаркери для стратифікації ризику, моніторингу ефективності терапії, а також для прогнозування клінічного перебігу захворювання. Надалі інтеграція даних мікробіоміки до клінічної практики може відкрити нові горизонти для персоналізованого підходу до діагностики та лікування системних аутоімунних патологій із залученням слизових бар'єрів, зокрема у контексті РА.

Another important microbial factor associated with the autoimmune response in RA is Aggregatibacter actinomycetemcomitans. This microorganism produces leukotoxin A (LtxA), which induces morphological changes in neutrophils, particularly the activation of neutrophil extracellular trap (NET) formation. These structures contain citrullinated proteins that are released in large quantities, thereby activating autoantigen presentation. While *P.gingivalis* causes exogenous citrullination, *A.actinomycetemcomitans* activates endogenous PAD in neutrophils, thereby amplifying its own immunoinflammatory effect and promoting the production of ACPA and rheumatoid factor [23].

Evidence supporting the role of the oral microbiome in RA pathogenesis has been strengthened by studies demonstrating significant differences in the microbial composition of saliva and dental plaque in RA patients compared to control groups. Patients with RA exhibit reduced diversity of commensal flora, dysbiotic increases in the abundance of *Prevotella*, *Leptotrichia*, and *Porphyromonas* species, as well as a decrease in the number of symbiotic species. Microbiota profiles have a direct a correlational link with clinical indicators of disease activity, such as C-reactive protein levels, the number of tender joints, and ACPA titers. Comprehensive diagnostic algorithms based on oral microbiome analysis demonstrate high analytical sensitivity and specificity (over 80%), and when combined with gut and salivary microbiome data, they allow for even greater accuracy in early disease detection [17, 23].

Thus, the oral microbiome is gaining recognition not only as a local risk factor but also as a systemic immune modulator capable of initiating, sustaining, and potentiating the development of RA. Its structural, metabolic, and antigenic characteristics are being considered as potential biomarkers for risk stratification, therapy monitoring, and prognosis of clinical outcomes. In the future, integrating microbiome data into clinical practice may open new horizons for a personalized approach to the diagnosis and treatment of systemic autoimmune disorders involving mucosal barriers, particularly in the context of RA.

Імунопатогенез пародонтиту: роль *P.gingivalis* у хронічному запаленні та руйнуванні тканин

Зубоясенна кишеня є функціонально важливою, але анатомічно вразливою зоною, яка постійно зазнає впливу мікрофлори ротової порожнини. У нормі цей простір виконує бар'єрну та дренажну функції, забезпечуючи ефективну взаємодію між резидентною мікрофлорою та імунною системою слизової оболонки. Однак у разі порушення мікробного гомеостазу, зокрема під час формування патогенної біоплівки, зубоясенна кишеня стає осередком активного запалення. В таких умовах ініціюється каскад реакцій вродженого імунітету, спрямований на обмеження

Immunopathogenesis of periodontitis: the role of *P.gingivalis* in chronic inflammation and tissue destruction

The gingival sulcus is a functionally important but anatomically vulnerable zone that is constantly exposed to the oral microbiota. Under normal conditions, this space performs barrier and drainage functions, ensuring effective interaction between resident microflora and the mucosal immune system. However, when microbial homeostasis is disrupted-particularly during the formation of a pathogenic biofilm-the gingival sulcus becomes a focus of active inflammation. In such conditions, a cascade of innate immune responses is initiated to contain microbial invasion. The main effector cells

мікробної інвазії. Основними клітинами-ефекторами цього захисту є нейтрофіли та макрофаги, які рекрутуються до місця ураження у відповідь на сигнальні молекули, секретовані епітеліоцитами та фібробластами. Їхня активність включає фагоцитоз, секрецію прозапальних медіаторів, утворення активних форм кисню (АФК) та ініціацію процесу формування позаклітинних нейтрофільних пасток (NET – *neutrophil extracellular traps*).

У разі колонізації кишені *P.gingivalis*, яка є високоадаптованим анаеробним пародонтопатогеном, зазначені імунні механізми суттєво порушуються. *P.gingivalis* здатна індукувати пролонговане виживання нейтрофілів, запобігаючи їх апоптозу, що підтримує хронічне запалення та сприяє накопиченню нейтрофільного інфільтрату в тканинах пародонта [7]. Такий ефект супроводжується посиленою продукцією АФК і цитокінів, включно з IL-8, TNF-α та IL-1β, які активують вторинні хвилі запалення. Це може розглядатися як компенсаторна реакція на підвищене мікробне навантаження, проте вона водночас ініціює оксидативне ушкодження клітин та позаклітинного матриксу, порушуючи тканинний гомеостаз.

Крім того, *P.gingivalis* уникає імунного нагляду, проникаючи в епітеліальні клітини пародонту та модулюючи імунну відповідь за допомогою активації Toll-подібних рецепторів TLR2 і TLR4. Залучення адапторного білка MyD88 (*myeloid differentiation primary response* 88) забезпечує зміщення сигнального каскаду в бік прозапального фенотипу з порушенням функціональної ефективності нейтрофілів [24]. При цьому реалізується імунна толерантність до бактерії, що дає їй змогу персистувати в тканинах тривалий час.

Не менш важливою є дія *P.gingivalis* на макрофаги, які зазвичай координують перехід від запалення до резолюції. Бактерія здатна знижувати експресію фактора інгібування міграції макрофагів (MIF – *macrophage migration inhibitory factor*), тим самим порушуючи їх фагоцитарну функцію та пролонгуючи фазу запалення. Крім того, гінгіпаїн Kgp, протеолітичний фермент, який експресується *P.gingivalis*, селективно пригнічує хемотаксис макрофагів до місць локалізації апоптотичних нейтрофілів, перешкоджаючи кліренсу клітинних залишків. Це призводить до затримки очищення вогнища запалення та створює умови для його хронізації [25].

Особливо загрозливим є непрямий імуномодулюючий ефект *P.gingivalis* на структури пародонту. Інфікування епітеліальних клітин пригнічує синтез хемокінів, необхідних для рекрутменту нейтрофілів, тоді як фібробласти зв'язкового апарату у присутності патогену знижують експресію колонієстимулюючого фактора (M-CSF), що пригнічує диференціацію й активацію макрофагів. Подібне приховане порушення хемокінового профілю формує «імунно німе» середовище, в якому ефективна імунна відповідь не може реалізуватися належним чином.

Ці ефекти, хоча й притаманні деяким іншим представникам патогенного консорціуму ротової порожнини, найбільш яскраво проявляються у випадку *P.gingivalis*, яка демонструє комплексну здатність до зміни імунного мікрооточення. Її здатність маніпулювати вродженим імунітетом, уникати ефективного

of this defense are neutrophils and macrophages, which are recruited to the site of infection in response to signaling molecules secreted by epithelial cells and fibroblasts. Their activity includes phagocytosis, secretion of pro-inflammatory mediators, and the production of reactive oxygen species (ROS) and initiation of the formation of neutrophil extracellular traps (NETs).

When the sulcus is colonized by *P.gingivalis*, a highly adapted anaerobic periodontopathogen, these immune mechanisms are significantly disrupted. *P.gingivalis* is capable of inducing prolonged neutrophil survival by preventing apoptosis, thereby sustaining chronic inflammation and promoting the accumulation of neutrophilic infiltrates in periodontal tissues [7]. This effect is accompanied by enhanced production of ROS and cytokines, including IL-8, TNF-α, and IL-1β, which trigger secondary waves of inflammation. While this may be considered a compensatory response to increased microbial load, it simultaneously initiates oxidative damage to cells and the extracellular matrix, disrupting tissue homeostasis.

Moreover, *P.gingivalis* evades immune surveillance by invading periodontal epithelial cells and modulating the immune response through activation of Toll-like receptors TLR2 and TLR4. Recruitment of the adaptor protein MyD88 (*myeloid differentiation primary response* 88) shifts the signaling cascade toward a pro-inflammatory phenotype while impairing the functional efficacy of neutrophils [24]. This leads to immune tolerance toward the bacterium, allowing it to persist in tissues for extended periods.

Equally important is the effect of *P.gingivalis* on macrophages, which normally coordinate the transition from inflammation to resolution. The bacterium can downregulate the expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF), thereby impairing phagocytic function and prolonging the inflammatory phase. In addition, Kgp gingipain, a proteolytic enzyme expressed by *P.gingivalis*, selectively inhibits macrophage chemotaxis to sites of apoptotic neutrophil accumulation, preventing the clearance of cellular debris. This results in delayed resolution of inflammation and creates conditions for its chronicity [25].

Particularly concerning is the indirect immunomodulatory effect of *P.gingivalis* on periodontal structures. Infection of epithelial cells suppresses chemokine synthesis, of chemokines required for neutrophil recruitment, while ligament fibroblasts, in the presence of the pathogen, downregulate the expression of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), thereby suppressing macrophage differentiation and activation. This hidden disruption of the chemokine profile creates an «immune silent» environment, in which an effective immune response cannot be properly executed.

These effects, although characteristic of some other members of the pathogenic oral consortium, are most pronounced in the case of *P.gingivalis*, which demonstrates a complex ability to alter the immune microenvironment. Its capacity to manipulate innate immunity, evade effective elimination, and maintain an immunologically favorable niche makes it a key factor in the chronicity of periodontal inflammation. The resulting environment supports low-grade but persistent inflammation that contributes to tissue destruction and the progression of periodontitis [7].

знищення та підтримувати імунологічно сприятливу нішу, робить її ключовим чинником у хронізації пародонтального запалення. Сформоване таким чином середовище підтримує низькорівневе, але постійне запалення, що сприяє руйнуванню тканин і прогресуванню пародонтиту [7].

Таким чином, у патогенезі пародонтиту *P.gingivalis* відіграє роль не лише безпосереднього деструктивного агента, а й активного імуномодулятора, який втручається в тонке регуляторне поле взаємодії між бактерією, клітинами епітелію, фібробластами, нейтрофілами та макрофагами. Зниження ефективності імунного кліренсу, пролонгація запальної фази та активація вторинних прозапальних каскадів створюють умови для порушення рівноваги між фазами ушкодження та репарації. Такий дисбаланс у контексті тривалої бактеріальної присутності веде до морфофункціональних змін у пародонті, які клінічно проявляються персистуючим запаленням, формуванням глибоких кишень та прогресуючою резорбцією альвеолярної кістки.

Таким чином, *Porphyromonas* gingivalis виступає не лише як типовий пародонтопатоген, здатний безпосередньо ушкоджувати тканини, але і як високоспеціалізований модулятор імунної відповіді, що стратегічно втручається у взаємодії між резидентними клітинами пародонта та ключовими компонентами вродженого імунітету. Її здатність змінювати функціональний фенотип епітеліоцитів, нейтрофілів, фібробластів та макрофагів сприяє формуванню хронічного запального мікросередовища, в якому порушується делікатний баланс між фазами запалення і репарації. У такому стані імунні механізми, які в нормі забезпечують гомеостаз та бар'єрний захист, набувають деструктивного потенціалу, трансформуючи фізіологічну реакцію у патогенетичний каскад, що веде до незворотної втрати тканин пародонта.

Первинну відповідь на мікробне навантаження забезпечують поліморфноядерні лейкоцити – зокрема нейтрофіли, які першими рекрутуються у міжепітеліальний простір у відповідь на хемокінові сигнали. У здорових умовах нейтрофіли відіграють протекторну роль, здійснюючи дегрануляцію, продукцію оксидантів, фагоцитоз і формування позаклітинних пасток (NET). Завдяки цим механізмам вони локалізують інфекційний процес і запобігають бактеріальній інвазії. Проте в умовах хронічного запального середовища, особливо за наявності *P.gingivalis*, ці клітини стають джерелом надмірної продукції прозапальних медіаторів (IL-8, TNF-α, IL-1β), АФК та протеолітичних ферментів, які пошкоджують сполучнотканинні структури, спричиняючи прогресуючу деструкцію [5].

Епітеліальні кератиноцити, що вистилають ясенну поверхню, є не лише пасивним бар'єром, а й активними учасниками імунного захисту. Вони здатні розпізнавати патоген-асоційовані молекулярні структури через Toll-подібні рецептори (TLR) та ініціювати продукцію хемокінів (наприклад, IL-8) та антимікробних пептидів, зокрема дефензинів. Ці сигнали формують хемокіновий градієнт, що сприяє рекрутменту нейтрофілів і макрофагів до місця інфекції. У парі з фібробластами, які відповідають за продукцію матриксних металопротеїназ (MMP – *matrix metalloproteinases*), ці клітини беруть участь у фізіологічній ремодуляції тканин. Однак у стані цитокінового навантаження в умовах хронічного запалення їх

Thus, in the pathogenesis of periodontitis, *P.gingivalis* functions not only as a direct destructive agent but also as an active immunomodulator, interfering with the delicate regulatory field of interaction between the bacterium, epithelial cells, fibroblasts, neutrophils, and macrophages. Reduced efficiency of immune clearance, prolongation of the inflammatory phase, and activation of secondary pro-inflammatory cascades create conditions for an imbalance between phases of tissue damage and repair. This imbalance, in the context of prolonged bacterial presence, leads to morphofunctional changes in the periodontium, which clinically manifest as persistent inflammation, formation of deep periodontal pockets, and progressive alveolar bone resorption.

Therefore, Porphyromonas gingivalis acts not only as a typical periodontopathogen capable of directly damaging tissues, but also as a highly specialized modulator of immune responses, strategically interfering with interactions between resident periodontal cells and key components of innate immunity. Its ability to alter the functional phenotype of epithelial cells, neutrophils, fibroblasts, and macrophages contributes to the development of a chronic inflammatory microenvironment, in which the delicate balance between the phases of inflammation and repair is disrupted. In such a state, immune mechanisms that normally ensure homeostasis and barrier protection acquire destructive potential, transforming a physiological response into a pathogenic cascade that leads to irreversible loss of periodontal tissues.

The primary response to microbial burden is provided by polymorphonuclear leukocytes-particularly neutrophils, which are the first to be recruited into the interepithelial space in response to chemokine signals. Under healthy conditions, neutrophils play a protective role by degranulating, producing oxidants, performing phagocytosis, and forming extracellular traps (NETs). Through these mechanisms, they localize the infectious process and prevent bacterial invasion. However, in a chronic inflammatory environment-especially in the presence of *P.gingivalis* – these cells become a source of excessive production of pro-inflammatory mediators (IL-8, TNF-α, IL-1β), reactive oxygen species (ROS), and proteolytic enzymes, which damage connective tissue structures and cause progressive destruction [5].

Epithelial keratinocytes that line the gingival surface are not merely a passive barrier but active participants in immune defense. They are capable of recognizing pathogen-associated molecular patterns via Toll-like receptors (TLRs) and initiating the production of chemokines (e.g., IL-8) and antimicrobial peptides such as defensins. These signals create a chemokine gradient that promotes the recruitment of neutrophils and macrophages to the site of infection. Alongside fibroblasts, which are responsible for the production of matrix metalloproteinases (MMPs), these cells contribute to physiological tissue remodeling. However, under cytokine overload in chronic inflammation, their reparative function is lost, and their proteolytic activity further exacerbates matrix degradation [26].

Macrophages – cells that coordinate interactions between innate and adaptive immune branches – are a central immunological node in the pathogenesis of periodontitis. Depending on microenvironmental signals, they can differentiate into M1 or M2 phenotypes.

репаративна функція втрачається, а протеолітична активність лише посилює деградацію матриксу [26].

Центральним імунологічним вузлом у патогенезі пародонтиту є макрофаги – клітини, які координують взаємодію між вродженими та адаптивними ланками імунітету. Залежно від сигналів мікрооточення, вони здатні диференціюватися у M1- або M2-фенотипи. У присутності *P.gingivalis* спостерігається стабільна поляризація в напрямку M1-фенотипу, що супроводжується секрецією прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-6, IL-1β), стимулюючих остеокластогенез. Перехід до M2-фенотипу, асоційованого із загоєнням, блокується за рахунок пригнічення факторів регенерації, включно з MIF та IL-10. Таким чином, макрофаги підтримують запалення, сприяючи прогресуванню кісткової резорбції.

На рівні адаптивного імунітету домінуючу роль відіграють $CD4^+$ Т-лімфоцити. Особливо значущою є Th17-популяція, яка продукує IL-17 – цитокін, що індукує експресію RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) на остеобластах та Т-клітинах, запускаючи каскад остеокластогенезу. Водночас Treg-клітини, які в нормі мають стримувати надмірну імунну активність, в умовах хронічної стимуляції втрачають свої супресорні функції або піддаються фенотиповій трансформації. У пізні фази запального процесу імунна відповідь зміщується в бік В-клітинної активації з утворенням плазматичних клітин, які продукують антитіла до компонентів мікробної біоплівки. Їх накопичення в пародонтальних тканинах асоціюється з утворенням лімфоїдоподібних структур, що підтримують хронічне запалення та тканинну деструкцію [27].

Кінцевою ефекторною ланкою у руйнуванні тканин пародонта є остеокласти – спеціалізовані клітини, відповідальні за резорбцію кістки. Патологічна активація цього процесу детермінована підвищеним рівнем RANKL при зниженій концентрації його фізіологічного антагоніста – остеопротегерину (OPG). У такому мікросередовищі RANKL зв'язується з рецептором RANK на остеокластах, стимулюючи їх диференціацію та активацію. Одночасно активуються матриксні металопротеїнази (MMP-8, MMP-9, MMP-13), які руйнують колаген I типу, фібронектин, ламінін та інші компоненти позаклітинного матриксу, поглиблюючи кісткові втрати. Результатом є деструктивний процес, що прогресує від маргінальних зон до глибоких апікальних ділянок альвеолярної кістки [28–30].

Клінічний перебіг пародонтиту характеризується вираженою гетерогенністю – як за темпами прогресування, так і за характером ураження. Згідно з сучасною класифікацією, визначають чотири стадії захворювання, що базуються на ступені втрати прикріплення, глибини пародонтальних кишень та залучення структур пародонта. Градації відображають швидкість перебігу, яка часто асоціюється з системними факторами ризику – такими як цукровий діабет, тютюнопаління, імуносупресія або спадковість. У ранніх фазах клінічні прояви можуть бути мінімальними або маскуватися, однак без належної діагностики захворювання прогресує до формування глибоких кишень, рухомості зубів, втрати оклюзійної функції та естетичних дефектів [5].

Отже, патогенез пародонтиту слід розглядати як складну, багатофакторну та мультиклітинну модель, що включає взаємодію між патогенними бактеріями,

In the presence of P. gingivalis, there is a sustained polarization toward the M1 phenotype, which is accompanied by the secretion of pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IL-6, IL-1β) that stimulate osteoclastogenesis. The shift toward the M2 phenotype, associated with healing, is blocked due to the suppression of regenerative factors, including MIF and IL-10. As a result, macrophages sustain inflammation and contribute to the progression of bone resorption.

AIt the level of adaptive immunity, $CD4^+$ T lymphocytes play a dominant role. Particularly significant is the Th17 population, which produces IL-17 – a cytokine that induces the expression of RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) on osteoblasts and T cells, thereby initiating the osteoclastogenesis cascade. At the same time, Treg cells, which normally function to restrain excessive immune activity, lose their suppressive functions or undergo phenotypic transformation under conditions of chronic stimulation. In the later phases of the inflammatory process, the immune response shifts toward B-cell activation with the formation of plasma cells that produce antibodies against microbial biofilm components. Their accumulation in periodontal tissues is associated with the formation of lymphoid-like structures that support chronic inflammation and tissue destruction [27].

The final effector arm in periodontal tissue destruction is formed by osteoclasts-specialized cells responsible for bone resorption. The pathological activation of this process is driven by elevated levels of RANKL and a reduced concentration of its physiological antagonist-osteoprotegerin (OPG). In such a microenvironment, RANKL binds to the RANK receptor on osteoclasts, stimulating their differentiation and activation. Simultaneously, matrix metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) are activated, degrading type I collagen, fibronectin, laminin, and other components of the extracellular matrix, thereby exacerbating bone loss. The result is a destructive process that progresses from the marginal zones to the deep apical regions of the alveolar bone [28–30].

The clinical course of periodontitis is characterized by pronounced heterogeneity-both in terms of progression rate and the nature of the lesions. According to the current classification, four stages of the disease are defined, based on the degree of loss of attachment, depth of periodontal pockets, and involvement of periodontal structures. The gradations reflect the rate of progression, which is often associated with systemic risk factors such as diabetes mellitus, smoking, immunosuppression, or heredity. In the early stages, clinical signs may be minimal or masked; however, without proper diagnosis, the disease progresses to the formation of deep pockets, tooth mobility, loss of occlusal function, and aesthetic defects [5].

Thus, the pathogenesis of periodontitis should be viewed as a complex, multifactorial, and multicellular model involving interactions between pathogenic bacteria, cells of the innate and adaptive immune systems, resident periodontal structures, and inflammatory signaling molecules. This integrative approach provides a deeper understanding of the mechanisms of tissue destruction underlying the disease and opens the door to targeted therapies aimed at correcting immune responses, restoring tissue architecture, and preventing progressive loss of periodontal structures.

клітинами вродженого й адаптивного імунітету, резидентними структурами пародонта та сигнальними молекулами запалення. Такий інтегративний підхід дозволяє глибше зрозуміти механізми деструкції, що лежать в основі захворювання, та відкриває можливості для таргетної терапії, спрямованої на корекцію імунних реакцій, відновлення тканинної архітектури та профілактику прогресуючої втрати пародонтальних структур.

P.gingivalis як ініціатор аутоімунізації при РА: модель «подвійного влучання»

Сучасна імунопатогенетична концепція РА все частіше розглядає цей системний аутоімунний процес у тісному зв'язку з хронічними інфекціями слизових оболонок, зокрема з патологічними процесами в ротовій порожнині. Однією з найбільш обґрунтованих моделей, яка пояснює взаємозв'язок між пародонтитом і РА, є концепція «подвійного влучання» (*two-hit model*), що пропонує двохетапний механізм запуску аутоімунного процесу за участі специфічного патогену – *P.gingivalis* [4]. Ця модель поєднує локальну інфекцію в пародонті з подальшою системною імунною дисрегуляцією, що зрештою призводить до виникнення клінічних проявів РА (рис. 1).

P.gingivalis as an initiator of autoimmunity in RA: the «two-hit» model

The current immunopathogenetic concept of RA increasingly considers this systemic autoimmune process in close connection with chronic mucosal infections, particularly with pathological processes in the oral cavity. One of the most substantiated models explaining the link between periodontitis and RA is the «two-hit» model, which proposes a two-phase mechanism of autoimmune initiation involving the specific pathogen *P.gingivalis* [4]. This model combines local infection in the periodontium with subsequent systemic immune dysregulation, which ultimately leads to the emergence of clinical manifestations of RA (Fig. 1).

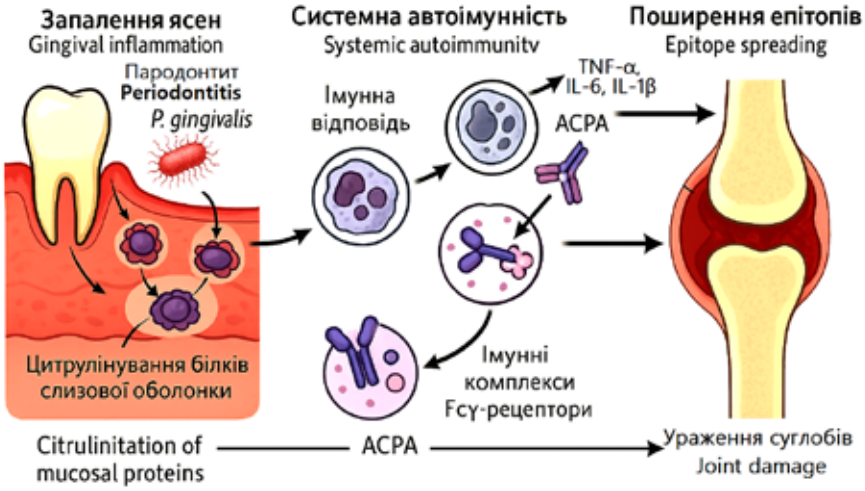

Рис. 1. Патогенетична модель «подвійного влучання» у формуванні зв'язку між пародонтитом і ревматоїдним артритом (РА)
Fig. 1. Pathogenetic «two-hit» model linking periodontitis and rheumatoid arthritis (RA)

На першому етапі цього патогенетичного сценарію у відповідь на тривалу колонізацію ясен бактерією *P.gingivalis* у тканинах пародонта формується хронічне запальне мікросередовище. Під дією PPAD, що експресується виключно *P.gingivalis*, відбувається інтенсивне цитрулінування білків слизової оболонки. Внаслідок цього утворюються неканонічні білкові епітопи, які є чужорідними для імунної системи хазяїна. Такі цитруліновані структури виявляються у тканинах ясен у пацієнтів із пародонтитом, що підтверджує локальну антигенну стимуляцію в позасуглобових зонах. Імунна система відповідає на ці модифіковані білки продукцією антитіл до цитрулінованих пептидів (ACPA – *anti-citrullinated protein antibodies*), які мають високу специфічність до РА. Важливо, що цей процес може тривати без клінічних проявів суглобового ураження, що узгоджується з серологічними даними про виявлення ACPA за роки до дебюту захворювання.

In the first stage of this pathogenetic scenario, in response to prolonged colonization of the gingiva by *P.gingivalis*, a chronic inflammatory microenvironment forms in the periodontal tissues. Under the influence of PPAD, which is exclusively expressed by *P.gingivalis*, intensive citrullination of mucosal proteins occurs. As a result, non-canonical protein epitopes are formed, which are foreign to the host's immune system. These citrullinated structures are found in gingival tissues of patients with periodontitis, confirming local antigenic stimulation in extra-articular sites. The immune system responds to these modified proteins by producing anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), which are highly specific to RA. Importantly, this process can occur without clinical manifestations of joint involvement, which is consistent with serological data indicating the presence of ACPA years before disease onset.

The second stage of the model is associated with the phenomenon of epitope spreading-an immuno-

Другий етап моделі пов'язаний із явищем поширення епітопів (*epitope spreading*) – імунологічним механізмом, у ході якого імунна відповідь, первинно спрямована проти екзогенних або змінених білків слизової, поступово переключається на аутологічні білки організму, зокрема на цитруліновані компоненти суглобового хряща та синовіальної оболонки. Підключення Fcγ-рецепторів до формування імунних комплексів, активація комплементу та участь клітин ефекторної ланки адаптивного імунітету (Th1, Th17, В-лімфоцити) сприяють персистенції запального процесу та його переходу в хронічну фазу. Поступове руйнування суглобового апарату стає клінічним проявом вже на завершальних етапах цього аутоімунного каскаду.

Експериментальні дослідження надали переконливі докази на користь цієї моделі. У мишачих моделях колаген-індукованого артриту інфікування штамом *P.gingivalis* дикого типу призводило до посилення запального процесу, прискорення руйнування хрящової тканини та прогресивної резорбції кістки. Найбільш значущим є те, що цей ефект чітко асоційований з активністю бактеріального ферменту PPAD – мутантні штами, у яких цей фермент генетично інактивований, не здатні спричиняти подібні зміни. Тільки у мишей, інфікованих *P.gingivalis*, що експресує PPAD, у місці інфекції виявляються цитруліновані білки, а в сироватці крові – ACPA, що свідчить про специфічний зв'язок між бактеріально-індукованою модифікацією білків і запуском аутоімунної реакції [31].

Ці дані підтверджують роль *P.gingivalis* як ключового мікробного тригера у формуванні перехідної ланки між локальною інфекцією та системною патологією. Відповідно до моделі «подвійного влучання», первинна сенсибілізація, що формується в пародонтальній тканині, створює основу для втрати імунної толерантності. Подальше поширення аутоімунної відповіді охоплює вже ендогенні білки суглобів, спричиняючи класичну картину РА з його клініко-морфологічними особливостями. Таким чином, *P.gingivalis* не лише ініціює місцевий запальний процес, але й створює фундамент для системної аутоімунної активації.

На сьогодні модель «подвійного влучання» набула широкого визнання як концептуальна основа для пояснення зв'язку між хронічним пародонтитом і РА. Вона інтегрує дані сероепідеміології, мікробіології, імунології та експериментальної патології, пропонуючи єдиний механістичний ланцюг, що поєднує локальну бактеріальну інфекцію з імунопатогенезом системного захворювання [4]. З позицій клінічної практики ця модель підкреслює важливість міждисциплінарного підходу до пацієнтів із пародонтитом і РА, а також відкриває перспективи таргетної профілактики на ранніх доклінічних етапах хвороби.

logical mechanism in which the immune response, initially directed against exogenous or modified mucosal proteins, gradually redirects toward autologous proteins of the body, particularly citrullinated components of joint cartilage and the synovial membrane. The involvement of Fcγ receptors in immune complex formation, complement activation, and the participation of effector cells of the adaptive immune system (Th1, Th17, B lymphocytes) contribute to the persistence of the inflammatory process and its transition to a chronic phase. The gradual destruction of the joint apparatus becomes clinically evident only at the final stages of this autoimmune cascade.

Experimental studies have provided compelling evidence in support of this model. In murine models of collagen-induced arthritis, infection with wild-type *P.gingivalis* led to enhanced inflammation, accelerated cartilage degradation, and progressive bone resorption. Most notably, this effect is clearly associated with the activity of the bacterial enzyme PPAD-mutant strains in which this enzyme is genetically inactivated are unable to produce such changes. Citrullinated proteins are found only at the infection site in mice infected with *P.gingivalis* expressing PPAD, and ACPA are detectable in their blood serum, indicating a specific link between bacterially induced protein modification and the initiation of an autoimmune response [31].

These findings confirm the role of *P.gingivalis* as a key microbial trigger forming a transitional link between local infection and systemic pathology. According to the «two-hit» model, the initial sensitization formed in periodontal tissue lays the foundation for loss of immune tolerance. The subsequent spread of the autoimmune response then targets endogenous joint proteins, resulting in the classical clinical and morphological presentation of RA. Thus, *P.gingivalis* not only initiates local inflammation but also establishes the basis for systemic autoimmune activation.

Today, the «two-hit» model has gained wide recognition as a conceptual framework for explaining the link between chronic periodontitis and RA. It integrates data from seroepidemiology, microbiology, immunology, and experimental pathology, offering a unified mechanistic pathway connecting local bacterial infection with the immunopathogenesis of systemic disease [4]. From a clinical practice perspective, this model highlights the importance of an interdisciplinary approach to patients with periodontitis and RA and opens new prospects for targeted prevention at the early, preclinical stages of the disease.

ВИСНОВКИ

Ревматоїдний артрит і пародонтит є хронічними запальними захворюваннями зі спільними імунопатогенетичними механізмами – активацією прозапальних цитокінів, інфільтрацією імунними клітинами, деструкцією тканин і схильністю до системного

CONCLUSIONS

Rheumatoid arthritis and periodontitis are chronic inflammatory diseases with shared immunopathogenetic mechanisms-including activation of pro-inflammatory cytokines, immune cell infiltration, tissue destruction, and a tendency toward systemic involvement. Their in-

впливу. Їх взаємозв'язок підтверджує необхідність інтегрованого медико-стоматологічного підходу до ведення пацієнтів.

Porphyromonas gingivalis – ключовий пародонтопатоген – здатен ініціювати аутоімунні процеси через експресію ферменту PPAD, що призводить до утворення цитрулінованих білків і специфічних антитіл (ACPA). Це робить бактерію потенційним тригером розвитку ревматоїдного артриту, особливо у генетично схильних осіб.

Аналіз оральної мікробіоти, зокрема визначення присутності *P.gingivalis* і профілю мікробних метаболітів, відкриває перспективи для ранньої діагностики, прогнозування та таргетної профілактики РА, що підкреслює роль ротової порожнини як важливої імунної мішені у системній патології.

terrelationship confirms the need for an integrated medical-dental approach to patient care.

Porphyromonas gingivalis, a key periodontopathogen, is capable of initiating autoimmune processes through the expression of the PPAD enzyme, which leads to the formation of citrullinated proteins and specific antibodies (ACPA). This makes the bacterium a potential trigger for the development of rheumatoid arthritis, especially in genetically predisposed individuals.

Analysis of the oral microbiota, particularly the detection of *P.gingivalis* and profiling of microbial metabolites, presents new opportunities for early diagnosis, prognosis, and targeted prevention of RA, emphasizing the role of the oral cavity as an important immune target in systemic pathology.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Venere D., Inchingolo A.D., Palermo A., Dipalma G. The effects of periodontal treatment on rheumatoid arthritis and of anti-rheumatic drugs on periodontitis: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 24. Article 17228. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms242417228
2. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: a synopsis. *American Journal of Managed Care*. 2014. Vol. 20, № 7 Suppl. P. S128–S135.
3. Гладких Ф.В. Сучасне уявлення про імунологічне підґрунтя ревматоїдного артриту: від посттрансляційної модифікації білків до застосування протиревматичних препаратів, що модифікують хворобу. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2023. Т. 11, № 4. С. 326–336. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336
4. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology.* 2015. Vol. 15, № 1. P. 30–44. DOI: https://doi.org/10.1038/nri3785
5. Könönen E., Gursoy M., Gursoy U.K. Periodontitis: a multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, № 8. Article 1135. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm8081135
6. Inchingolo A.D., Di Cosola M., Inchingolo A.M., Greco Lucchina A., Malcangi G., Pettini F., Scarano A., Bordea I.R., Hazballa D., Lorusso F., Inchingolo F., Dipalma G. Correlation between occlusal trauma and oral microbiota: a microbiological investigation. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents.* 2021. Vol. 35, № 2 Suppl. 1. P. 295–302. DOI: https://doi.org/10.23812/21-2supp1-29
7. Kriebel K., Hieke C., Müller-Hilke B., Nakata M., Kreikemeyer B. Oral biofilms from symbiotic to pathogenic interactions and associated disease – connection of periodontitis and rheumatic arthritis by peptidylarginine deiminase. *Frontiers in Microbiology.* 2018. Vol. 9. Article 53. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00053
8. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. Vol. 372. Article n71. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71
9. Xian P., Xuedong Z., Xin X., Yuqing L., Yan L., Jiyao L., et al. The Oral Microbiome Bank of China. *International Journal of Oral Science*. 2018. Vol. 10, № 2. Article 16. DOI: https://doi.org/10.1038/s41368-018-0018-x
10. Nelson-Filho P., Borba I.G., Mesquita K.S., Silva R.A., Queiroz A.M., Silva L.A. Dynamics of microbial colonization of the oral cavity in newborns. *Brazilian Dental Journal*. 2013. Vol. 24, № 4. P. 415–419. DOI: https://doi.org/10.1590/0103-6440201302266
11. Heller D., Helmerhorst E.J., Oppenheim F.G. Saliva and serum protein exchange at the tooth enamel surface. *Journal of Dental Research.* 2017. Vol. 96, № 4. P. 437–443. DOI: https://doi.org/10.1177/0022034516680771
12. Pitts N.B., Twetman S., Fisher J., Marsh P.D. Understanding dental caries as a non-communicable disease. *British Dental Journal.* 2021. Vol. 231, № 12. P. 749–753. DOI: https://doi.org/10.1038/s41415-021-3775-4
13. Devine D.A., Marsh P.D., Meade J. Modulation of host responses by oral commensal bacteria. *Journal of Oral Microbiology.* 2015. Vol. 7. Article 26941. DOI: https://doi.org/10.3402/jom.v7.26941
14. Tanner A.C.R., Kressirer C.A., Rothmiller S., Johansson I., Chalmers N.I. The caries microbiome: implications for reversing dysbiosis. *Advances in Dental Research.* 2018. Vol. 29, № 1. P. 78–85. DOI: https://doi.org/10.1177/0022034517736496
15. Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C., De Luca A., Giovannini G., Pieraccini G., et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013. Vol. 39, № 2. P. 372–385. DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003

REFERENCES

1. Venere D, Inchingolo AD, Palermo A, Dipalma G. The effects of periodontal treatment on rheumatoid arthritis and of anti-rheumatic drugs on periodontitis: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(24):17228. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms242417228
2. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: a synopsis. *American Journal of Managed Care*. 2014;20(7):S128–35.
3. Hladkykh FV. Modern understanding of the immunological basis of rheumatoid arthritis: from post-translational protein modification to the use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023;11(4):326–36. (In Ukrainian). DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336
4. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology.* 2015;15(1):30–44. DOI: https://doi.org/10.1038/nri3785
5. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: a multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(8):1135. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm8081135
6. Inchingolo AD, Di Cosola M, Inchingolo AM, Greco Lucchina A, Malcangi G, Pettini F, et al. Correlation between occlusal trauma and oral microbiota: a microbiological investigation. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents.* 2021;35(21):295–302. DOI: https://doi.org/10.23812/21-2supp1-29
7. Kriebel K, Hieke C, Müller-Hilke B, Nakata M, Kreikemeyer B. Oral biofilms from symbiotic to pathogenic interactions and associated disease – connection of periodontitis and rheumatic arthritis by peptidylarginine deiminase. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:53. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00053
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71
9. Xian P, Xuedong Z, Xin X, Yuqing L, Yan L, Jiyao L, et al. The Oral Microbiome Bank of China. *International Journal of Oral Science*. 2018;10(2):16. DOI: https://doi.org/10.1038/s41368-018-0018-x
10. Nelson-Filho P, Borba IG, Mesquita KS, Silva RA, Queiroz AM, Silva LA. Dynamics of microbial colonization of the oral cavity in newborns. *Brazilian Dental Journal*. 2013;24(4):415–9. DOI: https://doi.org/10.1590/0103-6440201302266
11. Heller D, Helmerhorst EJ, Oppenheim FG. Saliva and serum protein exchange at the tooth enamel surface. *Journal of Dental Research*. 2017;96(4):437–43. DOI: https://doi.org/10.1177/0022034516680771
12. Pitts NB, Twetman S, Fisher J, Marsh PD. Understanding dental caries as a non-communicable disease. *British Dental Journal.* 2021;231(12):749–53. DOI: https://doi.org/10.1038/s41415-021-3775-4
13. Devine DA, Marsh PD, Meade J. Modulation of host responses by oral commensal bacteria. *Journal of Oral Microbiology.* 2015;7:26941. DOI: https://doi.org/10.3402/jom.v7.26941
14. Tanner ACR, Kressirer CA, Rothmiller S, Johansson I, Chalmers NI. The caries microbiome: implications for reversing dysbiosis. *Advances in Dental Research*. 2018;29(1):78–85. DOI: https://doi.org/10.1177/0022034517736496
15. Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013;39(2):372–85. DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003

16. Brestoff J.R., Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nature Immunology.* 2013. Vol. 14, № 7. P. 676–684. DOI: https://doi.org/10.1038/ni.2640
17. Peng X., Cheng L., You Y., Tang C., Ren B., Li Y., et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *International Journal of Oral Science.* 2022. Vol. 14, № 1. Article 14. DOI: https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7
18. Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018. Vol. 320, № 13. P. 1360–1372. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103
19. Hollenbach J.A., Norman P.J., Creary L.E., Damotte V., Montero-Martin G., Caillier S., et al. A specific amino acid motif of HLA-DRB1 mediates risk and interacts with smoking history in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019. Vol. 116, № 15. P. 7419–7424. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1821778116
20. Gómez-Bañuelos E., Mukherjee A., Darrah E., Andrade F. Rheumatoid arthritis-associated mechanisms of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *Journal of Clinical Medicine.* 2019. Vol. 8, № 9. Article 1309. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm8091309
21. Sakkas L.I., Daoussis D., Liossis S.N., Bogdanos D.P. The infectious basis of ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Frontiers in Microbiology.* 2017. Vol. 8. Article 1853. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01853
22. Muñoz-Atienza E., Flak M.B., Sirr J., Paramonov N.A., Aduse-Opoku J., Pitzalis C., Curtis M.A. The P. gingivalis autocitrullinome is not a target for ACPA in early rheumatoid arthritis. *Journal of Dental Research.* 2020. Vol. 99, № 4. P. 456–462. DOI: https://doi.org/10.1177/0022034519898144
23. Potempa J., Mydel P., Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2017. Vol. 13, № 10. P. 606–620. DOI: https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132
24. Damgaard C., Kantarci A., Holmstrup P., Hasturk H., Nielsen C.H., Van Dyke T.E. Porphyromonas gingivalis-induced production of reactive oxygen species, tumor necrosis factor-α, interleukin-6, CXCL8 and CCL2 by neutrophils from localized aggressive periodontitis and healthy donors: modulating actions of red blood cells and resolvin E1. *Journal of Periodontal Research.* 2017. Vol. 52, № 2. P. 246–254. DOI: https://doi.org/10.1111/jre.12388
25. Castro S.A., Collighan R., Lambert P.A., Dias I.H., Chauhan P., Bland C.E., et al. Porphyromonas gingivalis gingipains cause defective macrophage migration towards apoptotic cells and inhibit phagocytosis of primary apoptotic neutrophils. *Cell Death & Disease.* 2017. Vol. 8, № 3. Article e2644. DOI: https://doi.org/10.1038/cddis.2016.481
26. Kasnak G., Könönen E., Syrjänen S., Gürsoy M., Zeidán-Chuliá F., Firatli E., Gürsoy U.K. NFE2L2/NRF2, OGG1, and cytokine responses of human gingival keratinocytes against oxidative insults of various origin. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2019. Vol. 452, № 1–2. P. 63–70. DOI: https://doi.org/10.1007/s11010-018-3412-y
27. Song L., Dong G., Guo L., Graves D.T. The function of dendritic cells in modulating the host response. *Molecular Oral Microbiology.* 2018. Vol. 33, № 1. P. 13–21. DOI: https://doi.org/10.1111/omi.12195
28. Franco C., Patricia H.R., Timo S., Claudia B., Marcela H. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017. Vol. 18, № 2. Article 440. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18020440
29. Garlet G.P., Giannobile W.V. Macrophages: the bridge between inflammation resolution and tissue repair? *Journal of Dental Research.* 2018. Vol. 97, № 10. P. 1079–1081. DOI: https://doi.org/10.1177/0022034518785857
30. Papadopoulos G., Shaik-Dasthagirisaheb Y.B., Huang N., Viglianti G.A., Henderson A.J., Kantarci A., Gibson F.C. Immunologic environment influences macrophage response to Porphyromonas gingivalis. *Molecular Oral Microbiology.* 2017. Vol. 32, № 3. P. 250–261. DOI: https://doi.org/10.1111/omi.12168
31. Gully N., Bright R., Marino V., Marchant C., Cantley M., Haynes D., Butler C., Dashper S., Reynolds E., Bartold M. Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase, a key contributor in the pathogenesis of experimental periodontal disease and experimental arthritis. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 6. Article e100838. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100838

16. Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nature Immunology*. 2013;14(7):676–84. DOI: https://doi.org/10.1038/ni.2640
17. Peng X, Cheng L, You Y, Tang C, Ren B, Li Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *International Journal of Oral Science.* 2022;14(1):14. DOI: https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7
18. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018;320(13):1360–72. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103
19. Hollenbach JA, Norman PJ, Creary LE, Damotte V, Montero-Martin G, Caillier S, et al. A specific amino acid motif of HLA-DRB1 mediates risk and interacts with smoking history in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2019;116(15):7419–24. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1821778116
20. Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid arthritis-associated mechanisms of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8(9):1309. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm8091309
21. Sakkas LI, Daoussis D, Liossis SN, Bogdanos DP. The infectious basis of ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:1853. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01853
22. Muñoz-Atienza E, Flak MB, Sirr J, Paramonov NA, Aduse-Opoku J, Pitzalis C, Curtis MA. The P. gingivalis autocitrullinome is not a target for ACPA in early rheumatoid arthritis. *Journal of Dental Research*. 2020;99(4):456–62. DOI: https://doi.org/10.1177/0022034519898144
23. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13(10):606–20. DOI: https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.132
24. Damgaard C, Kantarci A, Holmstrup P, Hasturk H, Nielsen CH, Van Dyke TE. Porphyromonas gingivalis-induced production of reactive oxygen species, tumor necrosis factor-α, interleukin-6, CXCL8 and CCL2 by neutrophils from localized aggressive periodontitis and healthy donors: modulating actions of red blood cells and resolvin E1. *Journal of Periodontal Research.* 2017;52(2):246–54. DOI: https://doi.org/10.1111/jre.12388
25. Castro SA, Colligan R, Lambert PA, Dias IH, Chauhan P, Bland CE, et al. Porphyromonas gingivalis gingipains cause defective macrophage migration towards apoptotic cells and inhibit phagocytosis of primary apoptotic neutrophils. *Cell Death & Disease.* 2017;8(3):e2644. DOI: https://doi.org/10.1038/cddis.2016.481
26. Kasnak G, Könönen E, Syrjänen S, Gürsoy M, Zeidán-Chuliá F, Firatli E, Gürsoy UK. NFE2L2/NRF2, OGG1, and cytokine responses of human gingival keratinocytes against oxidative insults of various origin. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2019;452(1–2):63–70. DOI: https://doi.org/10.1007/s11010-018-3412-y
27. Song L, Dong G, Guo L, Graves DT. The function of dendritic cells in modulating the host response. *Molecular Oral Microbiology.* 2018;33(1):13–21. DOI: https://doi.org/10.1111/omi.12195
28. Franco C, Patricia HR, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(2):440. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18020440
29. Garlet GP, Giannobile WV. Macrophages: the bridge between inflammation resolution and tissue repair? *Journal of Dental Research.* 2018;97(10):1079–81. DOI:https://doi.org/10.1177/0022034518785857
30. Papadopoulos G, Shaik-Dasthagirisaheb YB, Huang N, Viglianti GA, Henderson AJ, Kantarci A, Gibson FC. Immunologic environment influences macrophage response to Porphyromonas gingivalis. Molecular *Oral Microbiology.* 2017;32(3):250–61. DOI: https://doi.org/10.1111/omi.12168
31. Gully N, Bright R, Marino V, Marchant C, Cantley M, Haynes D, et al. Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase, a key contributor in the pathogenesis of experimental periodontal disease and experimental arthritis. *PLoS One.* 2014;9(6):e100838. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100838

Перспективи подальших досліджень

У контексті зростаючого наукового інтересу до ролі оральної мікробіоти в патогенезі РА перспективними є дослідження, спрямовані на подальше вивчення молекулярних механізмів, що лежать в основі аутоімунної сенсибілізації, зокрема за участі *Porphyromonas gingivalis* та ферменту PPAD. Особливої уваги заслуговує розробка високочутливих неінвазивних методів для виявлення пародонтопатогенів у біологічних рідинах, що дозволить ранню діагностику схильності до системних аутоімунних порушень. Актуальним є також дослідження предиктивної ролі порушень мікробіомного балансу в ротовій порожнині у пацієнтів з генетичною

Prospects for further research

In the context of growing scientific interest in the role of the oral microbiota in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, future research should focus on elucidating the molecular mechanisms underlying autoimmune sensitization, particularly those involving *Porphyromonas gingivalis* and its PPAD enzyme. Special attention should be given to the development of highly sensitive non-invasive methods for detecting periodontopathogens in biological fluids, enabling early diagnosis of susceptibility to systemic autoimmune disorders. Investigating the predictive value of oral microbiome imbalances in individuals with genetic predisposition to RA remains a relevant direction. Future clinical

схильністю до РА. У подальшому доцільно проводити клінічні випробування щодо впливу антибактеріальної та пробіотичної терапії на рівень аутоантитіл і перебіг РА, а також оцінювати ефективність інтегрованого підходу із залученням стоматологічного супроводу до ревматологічної практики. Вивчення імуномодулюючих властивостей мікробних метаболітів, їхньої ролі у формуванні толерантності або, навпаки, запуску запального каскаду, може стати ключем до створення нових терапевтичних стратегій, спрямованих на мікробіом. Таким чином, подальші дослідження в цьому напрямі мають потенціал для формування нових парадигм у діагностиці, профілактиці та лікуванні РА, як мікробіом-асоційованого захворювання.

trials are warranted to assess the impact of antibacterial and probiotic therapies on autoantibody levels and disease progression, as well as to evaluate the effectiveness of integrated care models involving dental support in rheumatologic practice. Exploring the immunomodulatory properties of microbial metabolites and their role in either maintaining tolerance or initiating inflammatory cascades may offer new therapeutic avenues targeting the microbiome. Thus, further research in this field holds the potential to shape new paradigms in the diagnosis, prevention, and treatment of rheumatoid arthritis as a microbiome-associated disease.

Конфлікт інтересів / Conflict of interest

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The author of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування / Funding information

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

This article is a part of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses, and improving treatment tactics», state registration number 0123U105022, execution period: 2023–2028, Research supervisor – Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobuyeva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72
Внесок автора: *ідея дослідження, розробка дизайну, підбір літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистичне опрацювання отриманих даних, написання тексту статті.*

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72
Author's contribution: *research idea, design development, selection of literary sources, conducting experimental studies, statistical processing of the obtained data, writing the text of the article.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 18.03.2025	Отримано після рецензування *Received after review* 28.04.2025	Прийнято до друку *Accepted for printing* 13.05.2025	Опубліковано *Published* 30.06.2025