

## ПСОРИАЗ И ПЕРИОДОНТИТ: ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РАДКЕВИЧ А.А., ЗЫКОВА О.С.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 105-114.

## PSORIASIS AND PERIODONTITIS: IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY DISEASES INTERDEPENDENCY

RADKEVICH A.A., ZYKOVA O.S.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):105-114.

---

### Резюме.

Псориаз является хроническим воспалительным заболеванием с преимущественно аутоиммунным компонентом патогенеза. Являясь классическим пролиферативным дерматозом, псориаз может осложняться поражением ногтевых пластин и суставов. Распространенность поражений указывает на системный характер заболевания. Периодонтит также является хроническим воспалительным процессом, который поражает связочный аппарат зуба, десну и альвеолярную кость. Развитие болезней периодонта связано с периодонтопатогенными микроорганизмами, которые входят в состав микробной биопленки на поверхности зуба. Периодонтопатогенные микроорганизмы могут быть обнаружены на зубах пациентов, не имеющих признаков патологии периодонта. Взаимодействие между микроорганизмами биопленки и системой иммунитета организма является динамическим. На состав микробиоты влияет ряд местных факторов, однако системные факторы тоже оказывают существенное влияние. В последние несколько лет активно изучается взаимосвязь иммуноопосредованных системных воспалительных заболеваний с заболеваниями периодонта. Существует гипотеза, что системные воспалительные заболевания с нарушенной иммунорегуляцией могут оказывать влияние на развитие воспаления в периодонте. Предполагается, что некоторые системные заболевания способны модулировать воспаление тканей периодонта, посредством цитокинов активизируя остеокласты. Это приводит к ранней убыли альвеолярной кости. Состояние здоровья органов ротовой полости при псориазе мало изучено. Целью работы является анализ данных, указывающих на наличие потенциальных взаимосвязей между псориазом и периодонтитом.

*Ключевые слова:* псориаз, периодонтит, иммунный ответ, интерлейкины.

### Abstract.

Psoriasis is a chronic inflammatory ailment with a predominantly immune dysregulation in its pathogenesis. Being a classical proliferative dermatosis, psoriasis may be complicated with nail plate and joint lesions. Topographic abundance of lesions is a sign of a systemic disease. Periodontitis is also a chronic inflammatory process that affects the periodontal ligament, gingiva and alveolar bone. Periodontal diseases are initiated by periodontopathogenic microorganisms that are accumulated in a bacterial biofilm on the tooth surface. Periodontopathogenic microorganisms may be found on the patients' teeth with no evidence of periodontal damage. The relationships between the biofilm and host immune response are dynamic. The composition of microbiota is influenced by a number of local factors, however systemic factors may also have a significant effect.

Association between immune-mediated systemic inflammatory diseases and periodontal diseases has been actively studied in recent years. There is a hypothesis that systemic inflammatory diseases with exaggerated immune response may cause an inflammation in the periodontium. Some systemic diseases are considered to be able to modulate the inflammation of periodontal tissues by activation of osteoclasts via cytokines. It leads to early loss of the alveolar bone.

The status of the of oral cavity organs health of patients suffering from psoriasis is still poorly understood. The aim of

the paper is to analyse the data that point out to the presence of possible association between psoriasis and periodontitis.  
*Key words: psoriasis, periodontitis, immune response, interleukins.*

### Псориаз как хронический дерматоз

Псориаз – хроническое неинфекционное заболевание кожи, характеризующееся воспалением дермы и атипичной дифференцировкой и гиперпролиферацией кератиноцитов эпидермиса. Происхождение названия нозологической единицы связано, прежде всего, с зудом, который ассоциирован с высыпными элементами; в переводе с греческого «ψώρα» означает «чесотка». На протяжении многих веков псориаз рассматривался как разновидность лепры [1]. Выделение псориаза в отдельную нозологическую единицу произошло в 1841 году дерматологом Ferdinand von Hebra [2].

По данным исследований, проведенных в разных странах, распространенность псориаза варьируется и в среднем составляет 2-3% от общей численности населения в Европе [3, 4]. В то же время, распространенность псориаза в странах Азии составляет менее 0,5% от численности популяции [5]. Этническая принадлежность может выступать как фактор риска развития заболевания, что подтверждает популяционное исследование, проведенное в Соединенных Штатах, где этническая структура пациентов с псориазом весьма неоднородна [6]. Псориазом болеют одинаково мужчины и женщины.

Наиболее частой клинической формой дерматоза является обыкновенная (вульгарная) клиническая форма [7]. Для дерматоза характерна типичная локализация на коже локтей, коленей и волосистой части головы. Элементы сыпи располагаются преимущественно на разгибательных поверхностях. Типичный первичный элемент — эпидермо-дермальные папулы и бляшки розоватого цвета, как правило, округлой или овальной формы, с четкими контурами и плоской поверхностью, покрытой серебристо-белыми или сероватыми крупными чешуйками. Для других клинических форм псориаза характерны также иные варианты локализации и внешнего вида первичных элементов. Росту бляшки предшествует усиление локального кровотока в дерме, что связано с неоваскуляризацией. При определенных условиях может развиваться осложненная форма псориаза – псориагическая эритродермия, при которой поражение кожного покрова со-

ставляет более 90%, что приводит к нарушению терморегуляции [8]. У части пациентов псориаз осложняется псориагической ониходистрофией (у 50-56% пациентов, страдающих псориазом) и псориагической артропатией [9, 10]. Последняя имеет широкий диапазон тяжести клинических проявлений и является междисциплинарной научно-практической проблемой [10, 11].

В настоящее время не вызывает сомнений, что псориаз развивается вследствие генетически детерминированных нарушений работы иммунной системы, а триггерами выступают различные внешние факторы. Важность аутоиммунного компонента в патогенезе псориаза впервые была доказана результатами исследований, в которых использовались иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат и циклоспорин А [12, 13]. Полученные данные доказали, что иммуносупрессивные препараты заметно сокращают вероятность появления новых и ускоряют разрешение существующих псориагических бляшек, а также значительно снижают количество Т-лимфоцитов в эпидермисе и дерме бляшек, что доказывает главенствующую роль иммунных клеток в патогенезе псориаза. Более поздние исследования абзимной активности поликлональных иммуноглобулинов также подтвердили ключевую роль аутоиммунных нарушений в механизме развития псориаза [11, 14].

Пусковыми факторами псориаза являются стрессы, механические травмы кожи, лекарства, алкоголизм и курение, бактериальный фактор [15]. У детей инфекционный фактор является преобладающим триггером. В последние годы среди детского населения отмечается непрерывный рост как заболеваемости псориазом, так и псориагическим артритом; по данным международных эпидемиологических исследований, распространенность псориаза среди детей в разных странах составляет до 1,37% [16]. Генетическая предрасположенность псориаза определяет его коморбидность с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Часто у пациентов с псориазом встречаются хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания и метаболический синдром [17].

### Факторы, обуславливающие воспалительный процесс в периодонте

Периодонтит – это хроническое воспалительное заболевание, которое вызвано микробной биоплёнкой и характеризуется иммуноопосредованным разрушением тканей, удерживающих зубы, прогрессирующей потерей прикрепления зуба и разрушением альвеолярной кости. Основными клиническими проявлениями периодонтита являются кровоточивость десен, разрушение соединительных волокон периодонта, формирование патологических периодонтальных карманов и потеря альвеолярной кости. Развитие периодонтита связано с влиянием патогенов микробной биоплёнки и последующим иммунным ответом организма. Наличие патогенных микроорганизмов в микробной биопленке предопределяет развитие гингивита, однако дальнейшее прогрессирование воспаления с вовлечением периодонтальной связки не является аксиомой. Проведенное исследование доказывает, что при-

близительно у 10% населения Шри-Ланки в возрасте от 14 до 46 лет не наблюдалось прогрессирования гингивита в периодонтит [18]. Наличие патогенной микрофлоры в зубной биопленке в сочетании с иммунным ответом организма обеспечивают прогрессирование воспаления и переход гингивита в периодонтит. Патогенетические процессы, приводящие к развитию периодонтита, досконально не изучены, однако главенствующая роль периодонтопатогенов и гиперергического иммунного ответа не вызывают сомнений [19]. Схематично патогенез периодонтита представлен ниже (рис. 1).

Великое множество различных микроорганизмов постоянно населяет полость рта. При недостаточных гигиенических мероприятиях происходит формирование зубного налета, который также содержит множество разнообразных микроорганизмов. С течением времени поддесневой зубной налет, который располагается в зубо-десневой борозде, трансформируется в микробную биопленку, в которой начинают появляться новые

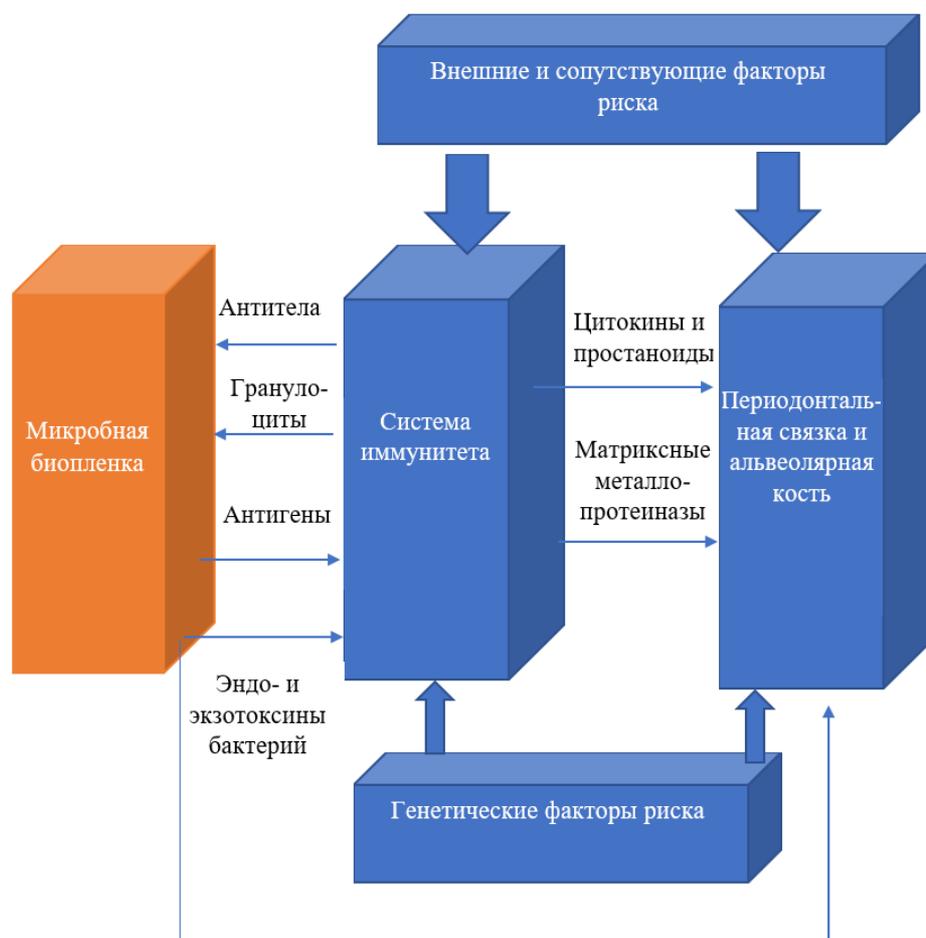


Рисунок 1 – Механизм развития воспалительного процесса в периодонте.

виды микроорганизмов, поскольку условия для их роста изменяются; кроме микроорганизмов, биопленка включает в себя гликопротеины и протеогликаны слюны, десквамированный эпителий, остатки пищи [20]. Поддесневая микробиота имеет весьма неоднородный состав. Установлено, что около 1200 видов микроорганизмов способны заселять поддесневое пространство одновременно. Однако лишь небольшое количество из них способно оказывать прямое периодонтопатогенное действие [21].

Существуют три теории, описывающие роль бактерий в патогенезе периодонтита. Первая теория утверждает, что определенное количество периодонтопатогенных бактерий выступает в роли специфического триггера, необходимого для начала воспаления периодонта. Бактерии способны оказывать прямое разрушительное воздействие на соседствующие с ними ткани путем выделения экзоферментов, таких как протеазы и гидролазы. Также бактерии взаимодействуют непосредственно с иммунной системой организма [22]. Грам-отрицательные анаэробные периодонтопатогенные микроорганизмы, такие как *Fusobacterium nucleatum* и *Porphyromonas gingivalis*, являются общепризнанными облигатными периодонтопатогенами, которые также оказывают значимое влияние на иммунную систему [21]. Названные микроорганизмы оказывают прямое деструктивное действие путем выработки протеаз, а также стимулируют выработку цитокинов и хемотаксис нейтрофилов, что приводит к потере альвеолярной кости вследствие стимуляции остеодеструкции и замедления формирования новой кости.

Вторая теория предполагает, что патогенность микроорганизмов проявляется тогда, когда количество микроорганизмов переходит некую критическую черту [23]. Недостатком этой теории является то, что она не учитывает роли некоторых микроорганизмов, таких как *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, которые в современном аспекте науки имеют ключевую роль в формировании периодонтита. Также периодонтит достаточно редко связан напрямую с количеством зубного налета [21]. Третья гипотеза предполагает, что все микроорганизмы, населяющие поддесневое пространство, оказывают влияние на развитие воспаления, поскольку воздействуют на иммунную систему организма в целом [24].

Патогенез маргинального периодонтита, в том числе трансформация гингивита в периодон-

тит, определен неадекватным ответом иммунной системы на причинный фактор, которым, прежде всего, являются периодонтопатогенные микроорганизмы. Воспалительный процесс контролируется цитокинами на местном и системном уровнях. Тканевые макрофаги, которые располагаются в периодонтальной щели, участвуют в первичном распознавании бактерий зубной бляшки посредством толл-подобных рецепторов, которые связываются с такими компонентами бактериальной клетки, как липополисахариды, тейхоевые кислоты или бактериальной ДНК. Связанные рецепторы активируют внутриклеточную сигнальную систему, что приводит к высвобождению в окружающее пространство разнообразных сигнальных молекул, включая цитокины (интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-12, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-8, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферон  $\gamma$ ), а также простагоиды, например, простагландин E2, что привлекает и активирует иммунные клетки и приводит в дальнейшем к разрушению тканей периодонта; кроме того, секретируются матриксные металлопротеиназы (ММП), что также приводит к разрушению внеклеточного матрикса и потере зубо-десневого прикрепления. Цитокины и хемокины, высвобожденные иммунными клетками в очаге воспаления, воздействуют на иммунную систему в целом [25].

Опубликованы результаты научных исследований, посвященных регуляции процессов метаболизма костной ткани. Некоторые цитокины, как например ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, увеличивают экспрессию лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), что ускоряет потерю костной ткани. Также цитокины регулируют соотношение между RANKL и его естественным антагонистом остеопротегерином, это взаимодействие является значимым, поскольку предопределяет формирование или потерю костной ткани. Кроме того, цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  стимулируют выработку остеобластами простагландина E2, который в свою очередь также активирует RANKL, что ускоряет процесс остеодеструкции альвеолярной кости [26].

### **ИЛ-17 как модулятор воспаления периодонта у пациентов с псориазом**

Научными исследованиями последних лет показана взаимосвязь между периодонтитом и системными воспалительными заболеваниями, имеющими в патогенезе нарушение работы им-

мунной системы. Установлена иммунопатофизиологическая взаимосвязь периодонтита и ХОБЛ, хронической почечной недостаточности и периодонтита, периодонтита и ревматоидного артрита [27-29]. Впервые предположение о взаимосвязи хронического периодонтита и псориаза было высказано Keller и Lin в 2012 году. В своем популяционном исследовании, проведенном в Тайване, они обнаружили, что у пациентов с псориазом признаки поражения периодонта встречались чаще, чем в среднем среди популяции; наибольшая частота встречаемости периодонтита была у пациентов с псориазической артропатией [30]. Подобное исследование на популяционном уровне проводилось и в Дании. Оно также выявило, что чаще периодонтит развивался у пациентов с тяжелыми формами псориаза и псориазической артропатией [31]. В то же время имеются противоположные данные. Так, исследование, проведенное в Колумбии, не выявило взаимосвязи между возникновением и развитием периодонтита и псориазом [32].

Взаимосвязь патофизиологических процессов при псориазе и периодонтите, на которую могут указывать общие факторы риска и коморбидные состояния, может быть объяснена неоднозначной реакцией на раздражитель в системе провоспалительных цитокинов. В этом плане значимую роль играют Т-хелперы 17 (Th17), которые являются клетками иммунитета, принимающими непосредственное участие в иммунном ответе. Кроме того, Th17 присутствуют в здоровой коже и слизистой оболочке полости рта в неактивном состоянии. Активность Th17 зависит от вида цитокинов, которые воздействуют на них. Так, например, Th17 вырабатывали противовоспалительный цитокин ИЛ-10 при взаимодействии с интерферонами  $\alpha$  и  $\beta$ , что снижало их провоспалительную активность [33]. Противоположное действие оказывает ИЛ-23, который стимулирует выработку провоспалительного ИЛ-17 Th17 [34]. Кроме того, Т-хелперы, и особенно Th17, демонстрируют высокую фенотипическую и функциональную пластичность, проходя путем транс-дифференцировки и превращаясь в другие субпопуляции Т-лимфоцитов. Так, зрелые Th17 под действием ИЛ-6 могут превращаться в Th1, секретирующие интерферон  $\gamma$  [35]. Таким образом, дифференцировка и регуляция Th17 опосредованы комплексом цитокинов, что в результате приводит к нормоэргической либо к патологической гиперэргической реакции при воспалитель-

ных и аутоиммунных заболеваниях.

Ряд исследований посвящен многозначной роли ИЛ-17 в патогенезе иммуноопосредованных воспалительных заболеваний различных органов. ИЛ-17 является основным цитокином, который синтезируется Th17 и имеет широкий спектр действия. Сам ИЛ-17 подразделяется на 6 подтипов, каждый из которых имеет разную функциональную активность. Рецепторы к ИЛ-17 имеют различные клетки, включая остеобласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, хондробласты и фибробласты, кератиноциты и макрофаги [36]. Хотя ИЛ-17 продуцируется, в основном, Th17, его также могут вырабатывать естественные киллеры (NK-клетки),  $\gamma\delta$  Т-лимфоциты, индукторные клетки лимфоидной ткани и нейтрофилы. ИЛ-17-продуцирующие клетки сконцентрированы на слизистой оболочке полости рта, в желудочно-кишечном тракте, легких, влагалище, в кожном покрове, защищая от внеклеточных патогенов и активируя гранулопоэз [37]. Th17 также содержатся в деснах и периодонте, выполняя барьерную функцию, однако механизм, который привлекает Th17 в ткани периодонта, не исследован [38]. Представляется интересным исследование, которое показало, что недостаток рецепторов к ИЛ-17 у мышей приводит к быстрой потере альвеолярной кости в результате воспалительного процесса, вызванного *Porphyromonas gingivalis*, что указывает на значимую роль ИЛ-17 как ключевого защитного и регулирующего фактора [39]. Безусловно, ИЛ-17 важен как фактор защиты, однако клинические исследования показали важную роль ИЛ-17 в патогенезе периодонтита, псориаза, ревматоидного артрита и других иммуноопосредованных воспалительных заболеваний [35].

Сам по себе ИЛ-17 является слабым индуктором воспаления, однако его провоспалительный эффект усиливается за счет взаимодействия с другими цитокинами и его способностью привлекать клетки воспаления, например нейтрофилы. Кроме того, ИЛ-17 способен облегчить проникновение клеток иммунитета в ткани, влияя на экспрессию лигандов хемокинов [40]. ИЛ-17 воздействует на основные регуляторы гранулопоэза, такие как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, что приводит к высвобождению нейтрофилов из костного мозга. Стимуляция ИЛ-17 приводит к чрезмерной активации и мобилизации нейтрофилов, а

также синтезу хемокинов, что, в свою очередь, вызывает увеличение диапедеза нейтрофилов, которые усиливают разрушение тканей. Также ИЛ-17 совместно с ИЛ-1 $\beta$  стимулирует выработку хемокинового лиганда 20 фибробластами десны, что дополнительно привлекает Th17, которые дополнительно секретируют ИЛ-17 [35]. Как правило, «классическими» клетками в очаге периодонтального воспаления являются нейтрофилы, однако там же определяется и значительное содержание активированных Th17. Это объясняет повышение уровня ИЛ-17 в зубо-десневой жидкости, десне и альвеолярной кости пациентов с периодонтитом [41]. Кроме того, локальное повышение уровня ИЛ-17 напрямую коррелировало с повышением уровня ИЛ-17 в плазме крови и было в 9 раз выше у пациентов с периодонтитом в сравнении с контрольной группой [42].

В настоящее время псориаз считается Th1-опосредованным заболеванием, ключевую роль в котором играют ИЛ-23 и ИЛ-17 как основные индукторы воспаления. ИЛ-17 привлекает нейтрофилы в эпидермис псориазической бляшки как хемоаттрактант, а также рекрутирует дополнительно дендритные клетки, увеличивая высвобождение хемокинового лиганда 20 кератиноцитами. Дендритные клетки высвобождают ФНО и ИЛ-1 $\beta$  и активируют дифференциацию Th17, повышая таким образом выработку ИЛ-17. ИЛ-17 разрушает целостность кожного барьера путем снижения выработки филлагрина, уменьшая экспрессию молекул адгезии у кератиноцитов, что приводит к их гиперпролиферации [43]. Тяжесть течения заболевания напрямую зависит от количества Th17, которые продуцируют ИЛ-17 в очагах поражения и стимулируют гиперпролиферацию кератиноцитов. Кроме того, ИЛ-22 усугубляет повреждающее действие ИЛ-17, хотя в здоровой коже ИЛ-22 выполняет защитную функцию [44]. Также определялось повышение уровней ФНО, интерферона  $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-17 и ИЛ-22 как в псориазических бляшках, так и в сыворотке крови у пациентов с псориазом [45]. Повышенные уровни ФНО, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-22 усиливают провоспалительный эффект ИЛ-17 путем увеличения экспрессии рецепторов ФНО, таким образом это взаимодействие усиливает воспалительный процесс при псориазе [46]. Системное повышение уровня ИЛ-17 при псориазе увеличивает экспрессию RANKL опосредованно, путем увеличения выработки ММП-1, ММП-3, ИЛ-6 и ИЛ-8 фибробластами десны и высвобождению

ФНО макрофагами в тканях периодонта [47]. Было доказано, что уровень ИЛ-17 положительно коррелирует с экспрессией RANKL в клетках периодонта [48, 49]. Более того, гиперпродукция ИЛ-17 и ФНО синергично увеличивает секрецию ИЛ-6, ИЛ-8 и простагландина E2 фибробластами и эпителиальными клетками, усиливает хемотаксис нейтрофилов, что ведет к усилению воспаления в периодонте [50].

## Заключение

Знания и факты о взаимодействии генетических и внешних факторов, патологической реакции иммунного ответа, наличии общих факторов риска наводят на мысль о существовании множественных взаимосвязей между псориазом и заболеваниями периодонта. В последние годы в научной литературе сформировался термин «псориазическая болезнь». На наш взгляд, такое определение заболевания акцентирует внимание на факте того, что симптомы псориазического поражения кожи могут являться индикаторами или предикторами других системных заболеваний и поражений, в том числе и болезней периодонта, на основе общности патогенеза и синергии иммунных реакций.

Следует подчеркнуть, что научные исследования взаимосвязи псориаза и периодонтита в Республике Беларусь до настоящего момента не проводились, как и в странах СНГ. Противоречивые данные, полученные зарубежными исследователями, указывают на необходимость дальнейшего изучения существующей проблемы, выявления связей между клиническими формами псориаза и тяжестью воспаления периодонта. Учитывая системный характер псориаза, аутоиммунный компонент патогенеза, состояние и своевременную раннюю коррекцию стоматологического здоровья пациентов с псориазом целесообразно рассматривать как важную составляющую персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике осложненного дерматоза.

## Литература

1. Perera, G. K. Psoriasis / G. K. Perera, P. Di Meglio, F. O. Nestle // *Annu. Rev. Pathol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 385–422.
2. Schon, M. P. Medical progress – Psoriasis / M. P. Schon, W. H. Boehncke // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1899–1912.
3. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom:

- A population-based study / J. M. Gelfand [et al.] // Arch. Dermatol. – 2005 Dec. – Vol. 141, N 12. – P. 1537–1541.
4. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink / R. Parisi [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2015 Sep. – Vol. 135, N 9. – P. 2189–2197.
  5. Prevalence of psoriasis in China: A population-based study in six cities / X. Ding [et al.] // Eur. J. Dermatol. – 2012 Sep-Oct. – Vol. 22, N 5. – P. 663–667.
  6. Rachakonda, T. D. Psoriasis prevalence among adults in the United States / T. D. Rachakonda, C. W. Schupp, A. W. Armstrong // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014 Mar. – Vol. 70, N 3. – P. 512–516.
  7. Griffiths, C. E. Psoriasis 1 - Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C. E. Griffiths, J. N. Barker // Lancet. – 2007 Jul. – Vol. 370, N 9583. – P. 263–271.
  8. Mrowietz, U. Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change? / U. Mrowietz, P. C. M. van de Kerkhof // Br. J. Dermatol. – 2011 May. – Vol. 164, N 5. – P. 942–946.
  9. Baran, R. The Burden of Nail Psoriasis: An Introduction / R. Baran // Dermatology. – 2010. – Vol. 221, suppl. 1. – P. 1–5.
  10. Кундер, Е. В. Псориаз и псориагический артрит / Е. В. Кундер, О. С. Зыкова. – Минск: БелМАПО, 2018. – 248 с.
  11. Сравнительная эффективность и безопасность биоаналога адалимумаба (BCD-057) и оригинального адалимумаба у пациентов с вульгарным псориазом. Результаты BCD-057-2/CALYPSO – международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы // Т. В. Коротаяева [и др.] // Современ. ревматология. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 71–84.
  12. Cyclosporine improves psoriasis in a double blind study / C. N. Ellis [et al.] // JAMA. – 1986 Dec. – Vol. 256, N 22. – P. 3110–3116.
  13. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin / C. E. Griffiths [et al.] // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.) – 1986 Sep. – Vol. 293, N 6549. – P. 731–732.
  14. Каталитическая активность IgG при изолированном кожном псориазе, псориагической ониходистрофии и артропатическом псориазе / Е. В. Кундер [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 56–61.
  15. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? / L. Fry [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2013 Jul. – Vol. 169, N 1. – P. 47–52.
  16. Childhood psoriasis – an analysis of German health insurance data / D. Matusiewicz [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2014 Jan-Feb. – Vol. 31, N 1. – P. 8–13.
  17. Yang, Y. W. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study / Y. W. Yang, J. J. Keller, H. C. Lin // Br. J. Dermatol. – 2011 Nov. – Vol. 165, N 5. – P. 1037–1043.
  18. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan labourers 14 to 46 years of age / H. Löe [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 1986 May. – Vol. 13, N 5. – P. 431–440.
  19. Van Dyke, T. E. The management of inflammation in periodontal disease / T. E. Van Dyke // J. Periodontol. – 2008 Aug. – Vol. 79, N 8, suppl. – P. 1601–1608.
  20. Walker, C. An in vitro biofilm model of subgingival plaque / C. Walker, M. J. Sedlacek // Oral Microbiol. Immunol. – 2007 Jun. – Vol. 22, N 3. – P. 152–161.
  21. Microbial complexes in subgingival plaque / S. S. Socransky [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 1998 Feb. – Vol. 25, N 2. – P. 134–144.
  22. Micronutrient modulation of NF- $\kappa$ B in oral keratinocytes exposed to periodontal bacteria / M. R. Milward [et al.] // Innate Immun. – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 140–151.
  23. Theilade, E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases / E. Theilade // J. Clin. Periodontol. – 1986 Nov. – Vol. 13, N 10. – P. 905–911.
  24. Microbial risk indicators for periodontal attachment loss / A. D. Haffajee [et al.] // J. Periodont. Res. – 1991 May. – Vol. 26, N 3, pt. 2. – P. 293–296.
  25. Preshaw, P. M. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted on our understanding of periodontitis? / P. M. Preshaw, J. J. Taylor // J. Clin. Periodontol. – 2011 Mar. – Vol. 38, suppl. 11. – P. 60–84.
  26. Lerner, U. H. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis / U. H. Lerner // J. Dent. Res. – 2006 Jul. – Vol. 85, N 7. – P. 596–607.
  27. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health – Evidence from a Meta-Analysis / Quan Shi [et al.] // Front. Physiol. – 2018 Jan. – Vol. 9. – P. 33.
  28. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis / S. Deschamps-Lenhardt [et al.] // Oral Dis. – 2019 Mar. – Vol. 25, N 2. – P. 385–402.
  29. Leech, M. T. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis / M. T. Leech, P. M. Bartold // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2015 Apr. – Vol. 29, N 2. – P. 189–201.
  30. Keller, J. J. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis / J. J. Keller, H. C. Lin // Br. J. Dermatol. – 2012 Dec. – Vol. 167, N 6. – P. 1338–1344.
  31. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis / A. Egeberg [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2017 Feb. – Vol. 31, N 2. – P. 288–293.
  32. Psoriasis Vulgaris: Relationship between Oral and Periodontal Conditions and Disease Severity / M. G. Ligia [et al.] // Open Dermatol. J. – 2019. – Vol. 13. – P. 47–54.
  33. Guo, B. IL-10 Modulates Th17 Pathogenicity during Autoimmune Diseases / B. Guo // J. Clin. Cell. Immunol. – 2016 Apr. – Vol. 7, N 2. – P. 400.
  34. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology / M. J. McGeachy [et al.] // Nat. Immunol. – 2007 Dec. – Vol. 8, N 12. – P. 1390–1397.
  35. Zenobia, C. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation / C. Zenobia, G. Hajishengallis // Periodontol. 2000. – 2015 Oct. – Vol. 69, N 1. – P. 142–159.
  36. Mitra, A. IL-17 and IL-17R: An auspicious therapeutic target for psoriatic disease / A. Mitra, S. K. Raychaudhuri, S. P. Raychaudhuri // Actas Dermosifiliogr. – 2014 Oct. – Vol. 105, suppl. 1. – P. 21–33.
  37. Abusleme, L. IL-17: Overview and role in oral immunity and microbiome / L. Abusleme, N. M. Moutsopoulos // Oral Dis. – 2017 Oct. – Vol. 23, N 7. – P. 854–865.
  38. On-going Mechanical Damage from Mastication Drives Homeostatic Th17 Cell Responses at the Oral Barrier / N. Dutzan [et al.] // Immunity. – 2017 Jan. – Vol. 46, N 1. – P. 133–147.

39. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: Recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals / J. J. Yu [et al.] // *Blood*. – 2007 May. – Vol. 109, N 9. – P. 3794–3802.
40. Veldhoen, M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity / M. Veldhoen // *Nat. Immunol.* – 2017 May. – Vol. 18, N 6. – P. 612–621.
41. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis / R. Vernal [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2005 Apr. – Vol. 32, N 4. – P. 383–389.
42. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis / H. A. Schenkein [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2010 Sep. – Vol. 89, N 9. – P. 943–947.
43. Raychaudhuri, S. K. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis / S. K. Raychaudhuri, A. Saxena, S. P. Raychaudhuri // *Clin. Rheumatol.* – 2015 Jun. – Vol. 34, N 6. – P. 1019–1023.
44. IL-17 and IL-22 promote keratinocyte stemness in the germinative compartment in psoriasis / A. K. Ekman [et al.] // *J. Investig. Derm.* – 2019 Jul. – Vol. 139, N 7. – P. 1564–1573.
45. Cytokine Imbalance as a Common Mechanism in Both Psoriasis and Rheumatoid Arthritis / Y. Tan [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 2405291.
46. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines / M. Chabaud [et al.] // *J. Immunol.* – 1998 Jul. – Vol. 161, N 1. – P. 409–414.
47. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis / A. Beklen [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2007 Apr. – Vol. 86, N 4. – P. 347–351.
48. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL)-17, IL-10 and transforming growth factor-beta during the progression of chronic periodontitis / N. Dutzan [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2009 May. – Vol. 36, N 5. – P. 396–403.
49. IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF-kappaB pathways / D. Lin [et al.] // *Immunology.* – 2014 Sep. – Vol. 144, N 3. – P. 472–485.
50. Th17 and Treg cells in bone related diseases / M. Wang [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 203705.

*Поступила 30.09.2020 г.  
Принята в печать 11.12.2020 г.*

## References

1. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:385-422. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132448
2. Schon MP, Boehnke WH. Medical progress – Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-912. doi: 10.1056/NEJMra041320
3. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: A population-based study. *Arch Dermatol.* 2005 Dec;141(12):1537-41. doi: 10.1001/archderm.141.12.1537
4. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol.* 2015 Sep;135(9):2189-2197. doi: 10.1038/jid.2015.87
5. Ding X, Wang T, Shen Y, Wang X, Zhou C, Tian S, et al. Prevalence of psoriasis in China: A population-based study in six cities. *Eur J Dermatol.* 2012 Sep-Oct;22(5):663-7. doi: 10.1684/ejd.2012.1802
6. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Mar;70(3):512-6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013
7. Griffiths CE, Barker JN. Psoriasis 1 - Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007 Jul;370(9583):263-271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3
8. Mrowietz U, van de Kerkhof PCM. Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change? *Br J Dermatol.* 2011 May;164(5):942-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10233.x
9. Baran R. The Burden of Nail Psoriasis: An Introduction. *Dermatology.* 2010;221 Suppl 1:1-5. doi: 10.1159/000316169
10. Kunder EV, Zykova OS. Psoriasis and psoriatic arthritis. Minsk, RB: BelMAPO; 2018. 248 p. (In Russ.)
11. Korotaeva TV, Samtcov AV, Bakulev AL, Kokhan MM, Minullin IK, Vylegzhanina OA, i dr. Comparative efficacy and safety of biosimilar adalimumab (BCD-057) and original adalimumab in patients with psoriasis vulgaris. Results of BCD-057-2 / CALYPSO - Phase III International Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Study. *Sovremen Revmatologija.* 2018;12(4):71-84. (In Russ.)
12. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double blind study. *JAMA.* 1986 Dec;256(22):3110-6.
13. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS, Valdimarsson H. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Sep;293(6549):731-2. doi: 10.1136/bmj.293.6549.731
14. Kunder EV, Litviakov AM, Zykova OS, Generalov II, Volkova MV. Catalytic activity of IgG in isolated cutaneous psoriasis, psoriatic onychodystrophy and arthropathic psoriasis. *Vestn VGMU.* 2007;6(2):56-61. (In Russ.)
15. Fry L, Baker BS, Powles AV, Fahlen A, Engstrand L. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):47-52. doi: 10.1111/bjd.12322
16. Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis – an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol.* 2014 Jan-Feb;31(1):8-13. doi: 10.1111/pde.12205
17. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1037-43. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10494.x
18. Løe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan labourers 14 to 46 years

- of age. *J Clin Periodontol.* 1986 May;13(5):431-45. doi: 10.1111/j.1600-051x.1986.tb01487.x
19. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008 Aug;79(8 Suppl):1601-8. doi: 10.1902/jop.2008.080173
  20. Walker C, Sedlacek MJ. An in vitro biofilm model of subgingival plaque. *Oral Microbiol Immunol.* 2007 Jun;22(3):152-61. doi: 10.1111/j.1399-302X.2007.00336.x
  21. Socransky SS, Haffajee A, Cugini M, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998 Feb;25(2):134-44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x
  22. Milward MR, Chapple IL, Carter K, Matthews JB, Cooper PR. Micronutrient modulation of NF- $\kappa$ B in oral keratinocytes exposed to periodontal bacteria. *Innate Immun.* 2013;19(2):140-51. doi: 10.1177/1753425912454761
  23. Theilade E. The non-specific theory in microbial etiology of inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1986 Nov;13(10):905-11. doi: 10.1111/j.1600-051x.1986.tb01425.x
  24. Haffajee AD, Socransky SS, Smith C, Dibart S. Microbial risk indicators for periodontal attachment loss. *J Periodontal Res.* 1991 May;26(3 Pt 2):293-6. doi: 10.1111/j.1600-0765.1991.tb01662.x
  25. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted on our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2011 Mar;38 Suppl 11:60-84. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01671.x
  26. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res.* 2006 Jul;85(7):596-607. doi: 10.1177/154405910608500704
  27. Shi Q, Zhang B, Xing H, Yang S, Xu J, Liu H. Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Suffer from Worse Periodontal Health – Evidence from a Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2018 Jan;9:33. doi: 10.3389/fphys.2018.00033
  28. Deschamps-Lenhardt S, Martin-Cabezas R, Hannedouche T, Huck O. Association between periodontitis and chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019 Mar;25(2):385-402. doi: 10.1111/odi.12834
  29. Leech MT, Bartold PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Apr;29(2):189-201. doi: 10.1016/j.berh.2015.03.001
  30. Keller JJ, Lin HC. The effects of chronic periodontitis and its treatment on the subsequent risk of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012 Dec;167(6):1338-44. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11126.x
  31. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Feb;31(2):288-293. doi: 10.1111/jdv.13814
  32. Méndez GL, Solis L, Rodríguez C, Chila-Moreno L, Buenahora MR, Delgado N, et al. Psoriasis Vulgaris: Relationship between Oral and Periodontal Conditions and Disease Severity. *Open Dermatol J.* 2019;13:47-54. doi: 10.2174/1874372201913010047
  33. Guo B. IL-10 Modulates Th17 Pathogenicity during Autoimmune Diseases. *J Clin Cell Immunol.* 2016 Apr;7(2):400. doi: 10.4172/2155-9899.1000400
  34. McGeachy MJ, Bak-Jensen K S, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, et al. TGF- $\beta$  and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol.* 2007 Dec;8(12):1390-7. doi: 10.1038/ni1539
  35. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol* 2000. 2015 Oct;69(1):142-59. doi: 10.1111/prd.12083
  36. Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-17 and IL-17R: An auspicious therapeutic target for psoriatic disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Oct;105 Suppl 1:21-33. doi: 10.1016/S0001-7310(14)70015-8
  37. Abusleme L, Moutsopoulos NM. IL-17: Overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Dis.* 2017 Oct;23(7):854-865. doi: 10.1111/odi.12598
  38. Dutzan N, Abusleme L, Bridgeman H, Greenwell-Wild T, Zangerle-Murray T, Fife ME, et al. On-going Mechanical Damage from Mastication Drives Homeostatic Th17 Cell Responses at the Oral Barrier. *Immunity.* 2017 Jan;46(1):133-147. doi: 10.1016/j.immuni.2016.12.010
  39. Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, Sfintescu C, Baker PJ, Smith JB, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: Recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood.* 2007 May;109(9):3794-802. doi: 10.1182/blood-2005-09-010116
  40. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol.* 2017 May;18(6):612-621. doi: 10.1038/ni.3742
  41. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005 Apr;32(4):383-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00684.x
  42. Schenkein HA, Koertge TE, Brooks CN, Sabatini R, Purkall DE, Tew JG. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. *J Dent Res.* 2010 Sep;89(9):943-7. doi: 10.1177/0022034510369297
  43. Raychaudhuri SK, Saxena A, Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Jun;34(6):1019-23. doi: 10.1007/s10067-015-2961-7
  44. Ekman A-K, Eding CB, Rundquist I, Enerbäck C. IL-17 and IL-22 promote keratinocyte stemness in the germinative compartment in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019 Jul;139(7):1564-1573. doi: 10.1016/j.jid.2019.01.014
  45. Tan Y, Qi Q, Lu C, Niu X, Bai Y, Jiang C, et al. Cytokine Imbalance as a Common Mechanism in Both Psoriasis and Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:2405291. doi: 10.1155/2017/2405291
  46. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol.* 1998 Jul;161(1):409-14.
  47. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gürkan C, Sorsa T, Konttinen YT. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res.* 2007 Apr;86(4):347-51. doi: 10.1177/154405910708600409
  48. Dutzan N, Gamonal J, Silva A, Sanz M, Vernal R. Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, interleukin (IL)-17, IL-10 and transforming growth factor-

- beta during the progression of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009 May;36(5):396-403. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01390.x
49. Lin D, Li L, Sun Y, Wang W, Wang X, Ye Y, et al. IL-17 regulates the expressions of RANKL and OPG in human periodontal ligament cells via TRAF6/TBK1-JNK/NF-kappaB pathways. *Immunology.* 2014 Sep;144(3):472-485. doi: 10.1111/imm.12395
50. Wang M, Tian T, Yu S, He N, Ma D. Th17 and Treg cells in bone related diseases. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:203705. doi: 10.1155/2013/203705

Submitted 30.09.2020

Accepted 11.12.2020

**Сведения об авторах:**

Радкевич А.А. – старший преподаватель кафедры общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Зыкова О.С. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

**Information about authors:**

*Radkevich A.A. – senior lecturer of the Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Zykova O.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК. E-mail: dr.sancho.89@gmail.com – Радкевич Александр Анатольевич.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry and the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: dr.sancho.89@gmail.com – Alexander A. Radkevich.