УДК 00 – 616.314.17.-002:618.3-06

Нурматова Х.Т.

студент

Международный университет Кимё

Узбекистан г.Ташкент

Научный руководитель: Мукимов И.И., к.м.н

Международный университет Кимё

ПРОСТОГЛАНДИНЫ КАК ОБЩЕЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО ПАРОДОНТИТА И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация: *Парадонтит является одним из самых распространенных воспалительных заболеваний ротовой полости ассоциированных с развитием осложнений у беременных, в первую очередь с преждевременными родами. Основным молекулярным патогенетическим звеном между хроническим пародонтитом и осложнениями беременности являются простагландины ПГЕ2 и ПГF2α. Целью данного обзора является анализ биосинтеза и физиологической роли простагландинов в запуске родовой деятельности, а также в их участие в патогенезе парадонтита. Согласно изученным данным, результаты исследований неоднородны: установлено, что простагландины PGE2 и PGF2α являются ключевыми медиаторами воспаления тканей пародонта и одновременно участвуют в процессах созревания шейки матки, стимуляции сократительной активности миометрия и преждевременного начала родовой деятельности, однако лечение парадонтита во время беременности не гарантирует снижение частоты преждевременных родов. Обсуждаются возможные объяснения этого расхождения и перспективные направления:*

прегравидарная санация, прорезолюционные медиаторы и простагландиновые биомаркёры.

Ключевые слова: *пародонтит, простагландины, ПГЕ2, ПГF2α, преждевременные роды, воспаление, RANKL, интерлейкины, десневая жидкость, беременность.*

PROSTAGLANDINS AS A COMMON PATHOGENETIC LINK BETWEEN PERIODONTITIS AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES (A LITERATURE REVIEW)

UDC 616.314.17.-002:618.3-06

Nurmatova X.T.

Student

Kimyo International University

Tashkent, Uzbekistan

Research supervisor: Muqimov I.I PhD

Kimyo International University

Abstract. *Periodontitis is one of the most common inflammatory diseases of the oral cavity and has been associated with the development of complications during pregnancy, particularly preterm birth. Prostaglandins E2 (PGE2) and F2α (PGF2α) are considered key molecular mediators potentially linking chronic periodontitis to adverse pregnancy outcomes. This review aims to analyze the biosynthesis and physiological roles of prostaglandins in the initiation of labor, as well as their involvement in the pathogenesis of periodontitis. According to the available evidence, research findings remain heterogeneous. PGE2 and PGF2α have been identified as key mediators of periodontal tissue inflammation and are also involved in cervical ripening, the stimulation of myometrial contractility,*

and the initiation of preterm labor. However, periodontal treatment during pregnancy does not necessarily reduce the incidence of preterm birth. Possible explanations for this discrepancy are discussed, along with promising research directions, including preconception periodontal treatment, pro-resolving mediators, and prostaglandin biomarkers.

***Keywords**: periodontitis, prostaglandins, PGE_2, $PGF_2\alpha$, preterm birth, inflammation, RANKL, interleukins, gingival crevicular fluid, pregnancy.*

***Материалы и методы:** при подготовке обзора была использована литература с электронной базы данных научной литературы Pubmed и Google scholar.*

***Цель**: проанализировать современные данные о роли простагландинов PGE_2 и $PGF_2\alpha$ в патогенезе хронического пародонтита и осложнений беременности, а также оценить возможные механизмы, связывающие пародонтальную инфекцию с неблагоприятными исходами беременности.*

Введение: Воспалительные заболевания тканей пародонта, к которым относят хронический генерализованный пародонтит, широко распространены в практике врача стоматолога и являются не только медицинской, но и социальной проблемой. Это обусловлено тем, что пародонтит приводит к потере зубов, а очаги инфекции в пародонтальных карманах отрицательно влияют на организм в целом. Известно, что при пародонтите в десневой жидкости накапливаются провоспалительные медиаторы - интерлейкины (ИЛ-1β, ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО-α) и простагландины [1,2].

Данные медиаторы участвуют в физиологическом запсуке родовой деятельности. Данные совпадения послужили основанием для гипотезы о

том, что отдаленный очаг хронического воспаления в полости рта может негативно отразиться на течении и исходе беременности.

Одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смерти являются преждевременные роды. Несмотря на огромное количество проведенных исследований в данной области, большая часть этиологии не объясняется известными факторами риска. Поиск причин привлек внимание к инфекционно-воспалительным состояниям, в том числе к пародонтиту. Настоящий обзор рассматривает простагландины (в первую очередь ПГЕ2 и ПГF2α) в качестве ключевого патогенетического звена, потенциально объединяющего эти два, на первый взгляд, далёких клинических состояния [3,4].

Обсуждение: Простагландины синтезируются из арахидоновой кислоты, высвобождаемой из мембранных фосфолипидов фосфолипазой А2. Циклооксигеназы - конститутивная ЦОГ-1 и индуцибельная ЦОГ-2 - превращают её в промежуточный простагландин Н2, из которого специфические синтазы образуют конечные простаноиды, включая ПГЕ2 и ПГF2α. В период беременности эти медиаторы вырабатываются различными частями плодного яйца. Медиаторы ПГЕ2 и ПГF2α синтезируется амнионом, хорионом и децидуальной оболочкой, в то время как миометрий продуцирует простациклин. По мере увеличения сроков гестации увеличивается синтез простагландинов, достигая максимума к ее завершению [8,12].

Простагландины играют ключевую роль в созревании шейки матки, активируя матриксные металлопротеиназы и противодействуя эффектам прогестерона, они запускают деградацию коллагенового каркаса стромы, вследствие чего шейка размягчается, укорачивается и раскрывается. Помимо данного эффекта, ПГЕ2 и ПГF2α стимулируют сократительную активность миометрия и повышают в нем число рецепторов к окситоцину. Когда ПГЕ2 (совместно с ИЛ-1β и ФНО-α) достигает критического уровня,

инициируются координированные маточные сокращения и начинается родовая деятельность. Таким образом, фармакологическим пусковым механизмом прерывания беременности и индукции родов выступают именно простагландины ПГЕ2 и ПГF2α (и аналог ПГЕ1), те же самые медиаторы, избыточная продукция которых характерна для пародонтита. Именно это обстоятельство рождает гипотезу о взаимосвязи неблагоприятных исходов беременности и медиаторов хронического периодонтита [5,6].

В тканях пародонта ПГЕ2 является одним из ведущих медиаторов воспаления и деструкции. Экспрессия индуцибельной ЦОГ-2 и микросомальной ПГЕ-синтазы-1 (мПГЕС-1) в десне резко усиливается при воспалительных процессах, что сопровождается локальной гиперпродукцией ПГЕ2. У пациентов с хроническим пародонтитом концентрация ПГЕ2 в десневой жидкости резко увеличивается и заметно коррелирует с глубиной пародонтальных карманов, величиной потери клинического прикрепления и выраженностью резорбции альвеолярной кости, что позволило рассматривать ее в качестве предиктора прогрессирования заболевания.

Продукция ПГЕ2 в пародонте носит синергический характер: липополисахариды и другие компоненты пародонтопатогенов (Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum и др.) многократно усиливают экспрессию ЦОГ-2 и синтез простагландинов если присутствуют цитокины (ИЛ-1β, ФНО-α), продуцируемые организмом-хозяином. Ключевой механизм повреждающего действия ПГЕ2 достигается через смещение баланса системы RANKL/остеопротегерин в сторону RANKL. Данный механизм далее стимулирует остеокластогенез и резорбцию альвеолярной кости; ; в эксперименте агонист рецептора ПГЕ2 подтипа EP4 самостоятельно индуцирует резорбцию кости, тогда как

ингибиторы ЦОГ её подавляют. По этой причине нестероидные противовоспалительные средства и селективные ингибиторы ЦОГ-2 замедляют убыль кости при пародонтите [6,8].

Перечисленные выше механизмы выявляют принципиальную общность. Пародонтит - это хронический, длительно существующий очаг, непрерывно продуцирующий тот же набор эффекторов (ПГЕ2, ПГF2α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), который в норме обеспечивает запуск родов. Хронически поддерживаемая нагрузка данными медиаторами способна снижать порог инициации родовой деятельности и тем самым повышать риск её преждевременного начала. Простагландины выступают потенциальным общим патогенетическим звеном, объединяющим воспаление пародонта и механизмы родовозбуждения [7,9].

Согласно данным Европейской федерации пародонтологии и Американской академии пародонтологии (EFP/AAP), влияние пародонтальной инфекции на исход беременности реализуется двумя основными путями. Прямой путь предполагает гематогенную диссеминацию пародонтопатогенов (прежде всего P. gingivalis и F. nucleatum) с их проникновением в плаценту и амниотическую полость либо восходящее распространение через мочеполовой тракт; в ряде исследований эти микроорганизмы и признаки их колонизации были выявлены в плацентарной ткани. Локальный воспалительный ответ в фетоплацентарном комплексе ведёт к росту внутриамниотической концентрации простагландинов и цитокинов [4,9].

Опосредованный (непрямой) путь связывают с попаданием образующихся в тканях пародонта воспалительных медиаторов в системный кровоток. Это поддерживает хроническое системное воспаление, стимулируя печёночный острофазовый ответ и способно дистанционно влиять на фетоплацентарный комплекс; провоспалительные

медиаторы могут преодолевать плацентарный барьер, оказывая фетотоксическое действие. Оба пути в конечном счёте сходятся на общем эффекторном механизме - повышении уровня простагландинов, вызывающих сокращения миометрия, созревание шейки матки и преждевременный разрыв плодных оболочек [9,10].

Гипотеза берёт начало от работ S. Offenbacher и соавт. (1996) [17], впервые предположивших, что пародонтальная инфекция может иметь причинно-следственную связь с преждевременными родами и низкой массой тела новорождённого. Последующие систематические обзоры подтвердили наличие ассоциации пародонтита с преждевременными родами, низкой массой тела при рождении и преэклампсией. В исследованиях у женщин с преждевременными родами регистрировали худшие пародонтологические показатели и достоверно более высокие уровни ИЛ-6 и ПГЕ2 в десневой жидкости, коррелировавшие с глубиной карманов, потерей прикрепления и сывороточной концентрацией ПГЕ2 [7,11].

Вместе с тем эпидемиологические данные неоднородны. Результаты разных исследований расходятся, что можно объяснить различиями в определении и диагностике пародонтита, а также влиянием общих для обоих состояний факторов риска - социально-экономического статуса, возраста матери, курения, этнической принадлежности и качества пренатального наблюдения. Это усложняет разграничение причинной связи и простой ассоциации.

Решающую проверку гипотеза проходит в рандомизированных контролируемых исследованиях, и их результаты оказались неожиданными. В крупном многоцентровом исследовании OPT [13] нехирургическое пародонтологическое лечение (скейлинг и сглаживание поверхности корней), выполненное до 21-й недели гестации, не снизило ни

частоту, ни сроки преждевременных родов по сравнению с лечением после родоразрешения. К аналогичным отрицательным выводам пришли исследование PIPS [14] и крупное австралийское испытание [15]. Более ранние сообщения о положительном эффекте (например, N. López и соавт., 2005) [15] , не получили устойчивого подтверждения, а метаанализы дают противоречивые оценки: пародонтологическое лечение во время беременности безопасно, однако убедительного снижения частоты преждевременных родов не демонстрирует.

Было предложено несколько различных объяснений данного расхождения. Во-первых, лечение в период беременности может затягиваться: к времени вмешательства воспалительный каскад, касающийся фетоплацентарного комплекса, уже активирован. Во-вторых, ассоциация может оказаться непричинной и отражать общую предрасположенность к усиленному воспалительному ответу, одновременно увеличивая риск как пародонтита, так и преждевременных родов; в данном случае пародонтит является маркёром, а не причиной. В-третьих, механическая терапия не всегда полностью устраняет воспаление, возникающее от. Эти доводы подтвердили гипотезу о необходимости прегравидарной (до наступления беременности) санации, исследуемой в разных экспериментах. На современном этапе согласованная позиция состоит в том, что ассоциация на самом деле существует. Однако эффективность лечения пародонтита во время беременности для повышения её исходов не доказана. При этом стоматологическая помощь в период гестации признана безопасной с показанной для поддержания здоровья полости рта матери [10].

Логика простагландинового звена указывает на несколько путей внутри. Прямое фармакологическое подавление оси ЦОГ-2/мПГЕС-1 (НПВС, селективные ингибиторы ЦОГ-2) эффективно замедляет

резорбцию кости. Тем не менее, системные нежелательные эффекты, как также риск нежелательного токолитического действия ограничивают его использование при беременности. Более многообещающей выглядит концепция активного «разрешения» воспаления: омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и их производные (липоксины, резолвины) в эксперименте снижают воспаление и потерю альвеолярной кости, действуя не через блокаду, а через стимуляцию физиологического завершения воспалительного ответа. Практически значимыми выступают оптимизация сроков вмешательства. Акцент делается на прегравидарный этап с использованием простагландиновых и цитокиновых биомаркёров десневой жидкости (ПГЕ2, ИЛ-6) для стратификации риска [12].

Выводы: согласно изученным данным предыдущих исследований, простагландины PGE_2 и $PGF_{2\alpha}$ являются важным патогенетическим звеном, объединяющим хроническое воспаление тканей пародонта и механизмы родовой деятельности. Повышенная продукция этих медиаторов при пародонтите биологически обосновывает возможный риск возникновения осложнений и неблагоприятных исходов беременности.Данная взаимосвязь обладает многофакторным характером, что объясняет клинические данные, указывающие на неоднозначное снижение риска преждевременных родов даже после лечения парадонтита во время беременности. В связи с этим поддержание здоровья пародонта, особенно на этапе подготовки к беременности, представляется важным направлением профилактики, а дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск надежных биомаркеров риска и уточнение молекулярных механизмов взаимодействия между пародонтитом и осложнениями беременности.

Список литературы:

1. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018;89(Suppl 1):S159–S172.

2. Wang RP, Ho YS, Leung WK, Goto T, Chang RC. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. Brain Behav Immun. 2019 Oct;81:63-73. doi: 10.1016/j.bbi.2019.07.002. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279681.

3. Le QA, Akhter R, Coulton KM, Vo NTN, Duong LTY, Nong HV, Yaacoub A, Condous G, Eberhard J, Nanan R. Periodontitis and Preeclampsia in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Matern Child Health J. 2022 Dec;26(12):2419-2443. doi: 10.1007/s10995-022-03556-6. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36209308; PMCID: PMC9747857.

4. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. Periodontol 2000. 2020 Jun;83(1):154-174. doi: 10.1111/prd.12294. PMID: 32385871.

5. Isola G, Polizzi A, Serra S, Boato M, Sculean A. Relationship between periodontitis and systemic diseases: A bibliometric and visual study. Periodontol 2000. 2025 Jun;98(1):228-240. doi: 10.1111/prd.12621. Epub 2025 Jan 8. PMID: 39775963; PMCID: PMC12842847.

6. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. J Immunol Res. 2015;2015:615486. doi: 10.1155/2015/615486. Epub 2015 May 3. PMID: 26065002; PMCID: PMC4433701.

7. Arbildo-Vega HI, Padilla-Cáceres T, Caballero-Apaza L, Cruzado-Oliva FH, Mamani-Cori V, Cervantes-Alagón S, Vásquez-Rodrigo H, Coronel-Zubiate FT, Aguirre-Ipenza R, Meza-Málaga JM, Luján-Valencia SA, Castillo-Cornock TB, Serquen-Olano K. Effect of Treating Periodontal Disease in

Pregnant Women to Reduce the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight: An Umbrella Review. Medicina (Kaunas). 2024 Jun 4;60(6):943. doi: 10.3390/medicina60060943. PMID: 38929560; PMCID: PMC11205593.

8. Liao CH, Fei W, Shen ZH, Yin MP, Lu C. Expression and distribution of TNF-α and PGE2 of periodontal tissues in rat periodontitis model. Asian Pac J Trop Med. 2014 May;7(5):412-6. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60067-5. PMID: 25063072.

9. Role of maternal periodontitis in preterm birth. Front Immunol. 2017;8:139.

10. The impact of periodontal disease on preterm birth and preeclampsia. J Pers Med. 2024;14(4):345.

11. Periodontal pathogens and preterm birth: current knowledge and further interventions. Pathogens. 2021;10(6):730.

12. Synergistic induction of PGE2 by oral pathogens and TNF promotes gingival fibroblast-driven stromal-immune cross-talk in periodontitis. mBio. 2025. doi:10.1128/mbio.00046-25.

13. Michalowicz BS, Hodges JS, Novak MJ, et al. Change in periodontitis during pregnancy and the risk of pre-term birth and low birthweight. *J Clin Periodontol*. 2009;36(4):308-314. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01385.x

14. Macones GA, Parry S, Nelson DB, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). Am J Obstet Gynecol. 2010;202(2):147.e1-147.e1478. doi:10.1016/j.ajog.2009.10.892

15. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2009;114(6):1239-1248. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c15b40

16. López NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutiérrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol*. 2005;76(11 Suppl):2144-2153. doi:10.1902/jop.2005.76.11-S.2144

17. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP.Potential pathogenic mechanisms of periodontitisassociated pregnancy complications. Ann Periodontol. 1998;3:233-250.