REVIEWS

ОБЗОРЫ

DOI: 10.56871/MTP.2023.61.37.001
УДК 616.314-008.1-06-082+616.12-008.331.1-005.4+159+616-079.6-085

СВЯЗЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ОБЗОР)

© Владимир Станиславович Василенко[1], Ирина Николаевна Антонова[2], Екатерина Владимировна Матвеева[2], Екатерина Борисовна Карповская[1], Наталья Сергеевна Канавец[1], Дмитрий Альбертович Шахназаров[3], Наталья Александровна Корельская[4]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

[3] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

[4] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Владимир Станиславович Василенко — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-8833-304X

Для цитирования: Василенко В.С., Антонова И.Н., Матвеева Е.В., Карповская Е.Б., Канавец Н.С., Шахназаров Д.А., Корельская Н.А. Связь воспалительных заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и артериальной гипертензией (обзор) // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. № 1. С. 3–17. DOI: https://doi.org/10.56871/MTP.2023.61.37.001

Поступила: 02.09.2022 **Одобрена: 15.12.2022** **Принята к печати: 17.01.2023**

РЕЗЮМЕ. ***Актуальность.*** Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний пародонта во всем мире и общность ряда патогенетических механизмов, а также опубликованное в 2012 г. заявление Американской академии пародонтологии: «Обсервационные исследования подтверждают связь между заболеваниями пародонта и атеросклеротическим заболеванием сердца, независимо от известных факторов, … однако они не подтверждают причинно-следственную связь», изучение результатов последних исследований по данной тематике является актуальным. ***Цель исследования*** — обзор современных исследований о взаимосвязи между воспалительными заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями. ***Материалы и методы.*** Материалами служили полнотекстовые, бесплатные публикации по заданной тематике на PubMed и Google Scholar за 2019–2022 гг. Выбранное направление исследования —связь заболеваний пародонта с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертонией. Поиск проводился по ключевым словам: Periodontal Disease, ACVD, Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, Hypertension. ***Результаты.*** Во многих эпидемиологических и когортных исследованиях была установлена связь между заболеваниями пародонта и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако результаты рандомизированных клинических исследований о влиянии лечения заболеваний пародонта на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний противоречивы. Причинно-следственные связи в проведенных исследованиях подтверждены не были, так

как взаимосвязи были представлены только в форме ассоциаций или корреляций, которые нельзя безусловно считать причинно-следственными. Причинно-следственная связь была установлена только между пародонтитом и артериальной гипертензией. ***Заключение.*** Поскольку благоприятное воздействие пародонтальной терапии на здоровье сердечно-сосудистой системы очевидно, лечение заболеваний пародонта может стать новым подходом к улучшению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и артериальной гипертензией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: заболевания пародонта; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза; причинно-следственные связи; *Porphyromonas gingivalis*; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Tannerella forsythia*.

ASSOCIATION OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES WITH ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES AND ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW)

© Vladimir S. Vasilenko[1], Irina N. Antonova[2], Ekaterina V. Matveeva[2], Ekaterina B. Karpovskaya[1], Natalya S. Kanavets[1], Dmitry A. Shakhnazarov[3], Natalya A. Korelskaia[4]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Str. Lev Tolstoy, 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; Piskarevsky pr., 47, , Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

[4] V.A. Almazov National Medical Research Center. Str. Akkuratova, 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Contact information: Vladimir. S. Vasilenko —Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: vasilenkovladi@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-8833-304X

For citation: Vasilenko VS, Antonova IN, Matveeva EV, Karpovskaya EB, Kanavets NS, Shakhnazarov DA, Korelskaia NA. Association of inflammatory periodontal diseases with atherosclerotic cardiovascular diseases and arterial hypertension (review). Medicine: theory and practice (St. Petersburg). 2023;8(1):3-17. DOI: https://doi.org/10.56871/MTP.2023.61.37.001

Received: 02.09.2022 **Revised: 15.12.2022** **Accepted: 17.01.2023**

ABSTRACT. ***Relevance.*** Considering the high prevalence of cardiovascular diseases and inflammatory periodontal diseases worldwide and the commonality of a number of pathogenetic mechanisms, as well as the statement of the American Academy of Pardontology published in 2012: “Observational studies confirm the link between periodontal diseases and atherosclerotic heart disease, regardless of known factors, … however, they do not confirm a causal relationship”, the study of the results of recent research on this topic is relevant. ***Purpose.*** Review of current research on the relationship between inflammatory periodontal diseases and cardiovascular diseases. ***Materials and methods.*** The materials were full-text, free publications on a given topic on PubMed and Google Scholar for 2019–2022. The chosen research direction is the relationship of periodontal diseases with atherosclerotic cardiovascular diseases and hypertension. The search was carried out by keywords: Periodontal Disease, ACVD, Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, Hypertension. ***Results.*** In many epidemiological and cohort studies, a link has been established between periodontal diseases and atherosclerotic cardiovascular diseases, but the results of randomized clinical studies on the effect of periodontal disease treatment on the progression of cardiovascular diseases are contradictory. The causal relationships in the conducted studies were not confirmed, since the relationships were presented only in the form of associations or correlations, which cannot certainly be considered causal. A causal relationship was established only between periodontitis and hypertension. ***Conclusions.*** Since the beneficial effect of periodontal therapy on the health of the cardiovascular system is obvious, the treatment of periodontal diseases can become a new approach to improving cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis and arterial hypertension.

KEY WORDS: periodontal diseases; arterial hypertension; coronary heart disease; atherosclerotic cardiovascular diseases; causal relationships; *Porphyromonas gingivalis; Aggregatibacter actinomycetemcomitans; Tannerella forsythia*.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время внимание исследователей сосредоточилось на взаимовлиянии заболеваний пародонта (ЗП) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Актуальность таких исследований связана с высокой смертностью от ССЗ во всем мире, что создает серьезное бремя для глобального здравоохранения, и стабильно высокой распространенностью заболеваний пародонта (ЗП), поражающих около 20–50% мирового населения [1–3, 8–10].

Результаты многих исследований демонстрируют мультимодальные взаимосвязи между здоровьем полости рта и системным здоровьем. Хотя признаются двунаправленные взаимосвязи, также существует потенциал для множественных сопутствующих заболеваний, взаимосвязей и связей (мультимодальные взаимосвязи). Предлагаемые механизмы, которые опосредуют эту связь между здоровьем полости рта и системным здоровьем, включают предрасполагающие и провоцирующие факторы, такие как генетические факторы (полиморфизмы генов), факторы окружающей среды (стресс, привычки, такие как курение и диета с высоким содержанием жиров/потребление продуктов с высокой степенью переработки), лекарства, микробный дисбактериоз и бактериемии/виремии/микробемии, и измененный иммунный ответ хозяина. Таким образом, у восприимчивого хозяина эти предрасполагающие и провоцирующие факторы могут вызывать развитие как заболеваний пародонта, так и системных заболеваний/состояний, в частности сердечно-сосудистых [2, 11]. Соответственно, доказать причинно-следственные связи между этими двумя группами заболеваний достаточно сложно.

Сердечно-сосудистые заболевания — это заболевания, поражающие сердце и кровеносные сосуды. В англоязычной литературе заболевания сердца и кровеносных сосудов, включая ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные и другие заболевания периферических артерий, застойную сердечную недостаточность, болезни сонных артерий и аневризмы, объединены в группу атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ACVDs (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases) [12]. В отечественной литературе они рассматриваются как сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза.

Патогенный процесс, вызывающий ACVD, очень сложен. Общепризнано, что повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности является основным элементом в патогенезе ACVDs, так как он изменяет проницаемость клеток и оказывает влияние на стенки артерий. Воспалительные клетки и цитокины вызывают образование бляшек на стенках кровеносных сосудов, а также ответственны за распространение и разрыв образовавшейся бляшки вместе с возникающими в результате тромботическими осложнениями [4, 7, 12].

Высказано предположение, что различные факторы могут быть вовлечены в патогенетические механизмы ССЗ [4, 6, 13]. Соответственно, требуется тщательное изучение сопутствующих заболеваний, которые могут предшествовать или протекать параллельно и сопровождаться воспалением, повреждением тканей и нарушением кровообращения [14, 15]. К таким заболеваниям относятся болезни пародонта.

Совокупные данные литературы за последние десятилетия подтверждают роль ЗП как независимого фактора риска ССЗ [16]. Установлена связь атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфекционного эндокардита и ишемического инсульта с заболеваниями пародонта [16].

ССЗ и заболевания пародонта имеют общие индикаторы — повышенные уровни лейкоцитов, С-реактивного белка, фибриногена, молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и провоспалительных цитокинов. ЗП могут вызывать системное воспаление через перемещенную циркулирующую микробиоту полости рта, которая влияет на развитие атеротромбогенеза, что предполагает биологическое взаимодействие и связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 16]. Кроме того, отмечаются одинаковые факторы риска: курение, сахарный диабет, ожирение, стресс и снижение физической активности [5, 17]. Показано, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с пародонтитом в 2–3 раза выше, чем в популяции [16].

Однако как ЗП, так и ССЗ являются многофакторными заболеваниями, развитие и прогрессирование которых требуют взаимодействия нескольких факторов. В связи с этим любой потенциальный

вклад ЗП в патологию ССЗ должен быть тщательно интерпретирован, поскольку многие общие факторы могут повлиять на оба состояния и привести к переоценке взаимосвязи между ними [12]. Необходимо также учитывать опубликованное в 2012 году заявление Американской академии пародонтологии: «Обсервационные исследования подтверждают связь между заболеваниями пародонта и атеросклеротическим заболеванием сердца, независимо от известных факторов, … однако они не подтверждают причинно-следственную связь». Следует учитывать и результаты обобщающего обзора систематических обзоров (“An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases”), опубликованного в 2020 г. [18]. Авторами были включены только систематические обзоры с метаанализами рандомизированных контролируемых исследований или без них, опубликованные на английском языке в период с 2007 по 2019 г. Для определения причинно-следственных связей было проведено изучение доказательств снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний в результате нехирургического лечения заболеваний пародонта. На основе проведенного анализа был сделан вывод о том, что нет достаточных доказательств в поддержку причинно-следственной связи между ЗП и ССЗ атеросклеротического генеза [18].

В настоящее время во многих исследованиях подтверждена роль ЗП в развитии атеросклероза, инфаркта и ишемической болезни сердца [19, 20]. Влияние ЗП на сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза следует рассматривать как фактор, повышающий риск дестабилизации атеросклеротических бляшек и сердечно-сосудистых событий. Было высказано предположение, что улучшение состояния при одном заболевании положительно влияет на другое состояние. При этом подчеркивается важность ранней диагностики и лечения ЗП для снижения осложнений, связанных с ССЗ атеросклеротического генеза [17].

В России за 2019–2022 гг. было опубликовано 29 статей по данной тематике. Из них наиболее полно проблема отражена в 15 статьях. В 6 статьях приведены результаты исследований авторов, подтверждающих связь ЗП и ССЗ [21–26]. В 9 статьях представлены обзоры отечественных и зарубежных исследований, однако в них включены исследования только до 2018 г.

Таким образом, изучение результатов зарубежных исследований за 2019–2022 гг. по данной тематике является актуальным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор современных данных о взаимосвязи между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ публикаций в англоязычной литературе по тематике «сердечно-сосудистые заболевания и заболевания пародонта» за 2019–2022 гг.

Поиск проводился в базах данных PubMed по следующим ключевым словам: ACVD, Periodontal Disease, Atherosclerotic Cardiovascular Diseases, Hypertension. Полные тексты статей открывали в Google Scholar.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате поиска литературных источников были отобраны 53 англоязычные статьи за 2019–2022 гг., которые соответствовали критериям для полнотекстового чтения. Результаты их изучения представлены ниже.

Связь заболеваний пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза

Выделяют два пути влияния ЗП на ССЗ атеросклеротического генеза.

1. Прямой путь, при котором происходит прямое воздействие бактерий и их метаболитов на эндотелий. Патогенные микроорганизмы пародонта (*Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Tannerella forsythia*) попадают в системный кровоток во время стоматологических процедур, таких как удаление зуба и зондирование пародонта. Далее они проникают в эндотелиальные клетки, что подтверждается анализами полимеразной цепной реакции на наличие атеросклеротических бляшек. Перемещенная циркулирующая микробиота полости рта влияет на развитие атеротромбогенеза, что предполагает биологическое взаимодействие и связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями [5]. Ключевой патоген пародонта *P. gingivalis* (неспорообразующие, грамотрицательные, облигатно анаэробные, пигментообразующие неподвижные бактерии из рода порфиромонад (*Porphyromonas*)) обнаруживается в атеросклеротических бляшках у пациентов и может способствовать прогрессированию атеросклероза [27]. Проде-

монстрировано присутствие ДНК бактерий полости рта как в тканях предсердий, так и в тканях желудочков у пациентов, перенесших операцию на клапане аорты [28]. Исследования, проведенные на животных, показывают, что бактериемия, опосредованная *P. gingivalis*, инициирует коронарные поражения и ускоряет коронарный атеросклероз [29, 30]. *P. gingivalis* может влиять на функцию многих клеток при атеросклерозе, вызывая дисфункцию эндотелия, способствуя образованию пенистых клеток, а также пролиферации и кальцификации гладкомышечных клеток сосудов, приводя к дисбалансу регуляторных Т-клеток (Tregs) и Т-хелперных (Th) клеток, в конечном итоге способствуя развитию атеросклероза [27]. Показано, что *P. gingivalis* вызывает повреждение сосудов и повышенную проницаемость эндотелия, разрушая с помощью своих протеаз гингипаина молекулу адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 и эндотелиальный кадгерин сосудов, которые имеют решающее значение для целостности эндотелиальных соединений. Полученные результаты предполагают молекулярный механизм, посредством которого этот оральный патоген может способствовать эндотелиальной дисфункции и, возможно, ССЗ атеросклеротического генеза [31].

2. Непрямой путь — системное воспаление представляет собой основную связь между периодонтитом и ССЗ атеросклеротического генеза [12], хотя оба заболевания также имеют несколько общих факторов риска [32, 33]. Прогрессирование дисбактериоза в полости рта способствует развитию пародонтита, вызывая хроническое воспаление, нарушая иммунный ответ и увеличивая атерогенный потенциал [20]. Продукты бактериального метаболизма, такие как эндотоксины и гингипаины, вызывают системные воспалительные реакции. Это инициирует выработку воспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии и инфильтрацию лейкоцитов на поверхности клеток, что способствует развитию атеросклероза [34].

Системная воспалительная реакция при пародонтите приводит к хроническому повышению уровня цитокинов, связанных с атеросклеротическим заболеванием сосудов, таких как IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1. Было установлено, что их уровни в слюне и сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне пародонтита выше, чем у пациентов только с ИБС [35]. Медиаторы воспаления играют ключевую роль в повреждении стенки эндотелия сосудов [36]. Повышенные уровни биомаркеров ССЗ, таких как suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor — растворимая форма рецептора, секретируемая эндотелиальными и иммунными клетками путем протеолитического расщепления клеточно-поверхностного рецептора в воспалительной среде) и галектин-1, недавно были связаны с заболеваниями пародонта [37]. Хроническая инфекция полости рта индуцирует высокую долю белка теплового шока (HSP65), экспрессируемых на патогенах пародонта, таких как *Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Prevotella intermedia*, что увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [38]. Бактериальные липополисахариды из областей пародонта попадают в кровоток и инициируют образование белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ) у пациента с хронической инфекцией типа пародонтита. По сравнению со здоровыми контрольными группами уровень СРБ у пациентов с пародонтитом постоянно повышен. При этом повышенный уровень СРБ (~2,1 мг/л) указывает на более высокий риск инсульта и острых тромботических сердечно-сосудистых осложнений [39]. Считается, что белки острой фазы откладываются в поврежденных кровеносных сосудах и ускоряют активацию фагоцитов, высвобождение закиси азота способствует образованию атеромы. Одновременно повышенный уровень СРБ усугубляет воспалительный процесс в атеросклеротических бляшках у пациентов с пародонтитом. Кроме того, предполагается, что воспаленные бляшки нестабильны и склонны к разрыву, что повышает вероятность сердечно-сосудистых событий [40, 41].

В литературе за последние годы представлены данные о существовании положительной связи между заболеваниями пародонта и ССЗ атеросклеротического генеза. В частности отмечаются связи между заболеваниями пародонта и атеросклерозом, ИБС, инсультом и заболеваниями периферических артерий [12, 16, 20, 42–46].

Связи ЗП с кардиоэмболическим и тромботическим инсультом рассматривались в различных исследованиях, было показано, что эти заболевания имеют общие факторы риска. Кроме того, повышенные воспалительные маркеры пародонтита являются индикаторами инсульта [47]. Однако до сих пор связь между пародонтитом и инсультом не была доказана. В перекрестном анализе большого когортного исследования (3271 участник в возрасте от 45 до 74 лет) была выявлена независимая связь

между пародонтитом и окклюзионной болезнью периферических артерий, являющейся проявлением системного атеросклероза [46]. В исследовании D.H. Cho и соавт. (2020) также установлена связь заболеваний периферических артерий и пародонтита — заболеваемость на 1000 человеко-лет составила 2,40 у пациентов с пародонтитом и 2,08 у сопоставимых контрольных групп. Коэффициент риска (HR) PAD в группе пародонтита по сравнению с таковым в сопоставимой группе составил 1,15 (95% доверительный интервал 1,07–1,23) [48].

В одном из последних метаанализов изучен риск возникновения ACVDs у людей с болезнями пародонта в рандомизированных контролируемых исследованиях и лонгитюдных когортных исследованиях [49]. Тридцать лонгитюдных когортных исследований были допущены к метаанализу. Риск ACVDs был значительно выше у пациентов с болезнями пародонта (относительный риск (OP) 1,20; 95% ДИ 1,14–1,26), при этом он не различался в зависимости от клинического диагноза болезней пародонта (OP 0,97; 95% ДИ 0,87–1,07) и был выше у мужчин (OP 1,16; 95% ДИ 1,08–1,25) и при тяжелой форме болезней пародонта (OP 1,25; 95% ДИ 1,15–1,35). Среди всех типов ССЗ при болезнях пародонта риск инсульта был самым высоким (OP 1,24; 95% ДИ 1,12–1,38), риск ИБС также был повышен (OP 1,14; 95% ДИ 1,08–1,21). Авторами был сделан вывод об умеренном, но стабильно повышенном риске ACVDs, связанным с полом и тяжестью болезней пародонта.

В ряде работ были получены данные, свидетельствующие о том, что лечение болезней пародонта может облегчить симптомы ACVDs и воспаление, соответственно связь между этими заболеваниями может быть двунаправленной [50, 51]. В одиночном слепом рандомизированном контролируемом исследовании с параллельным дизайном, включающем пациентов со стабильной ИБС и пародонтитом, было показано, что нехирургическое лечение пародонтита приводит к снижению уровней С-реактивного белка (СРБ), IL-6 и IL-8 только у пациентов с высоким уровнем СРБ [52]. В рандомизированном контролируемом исследовании показано, что лечение заболеваний пародонта улучшает функцию эндотелия у пациентов с недавним инфарктом миокарда, но без улучшения клинических проявлений [53].

Но существуют и другие результаты. Так, по данным G. Seinost и соавт. (2020) и A. Okada и соавт. (2021), лечение пародонта в течение трех месяцев не обеспечило улучшения функции эндотелия, хотя состояние пародонта улучшилось. Не было отмечено никаких изменений сосудистых биомаркеров, не наблюдалось различий в поглощении 18F-ФДГ в сонных, подвздошных, бедренных и подколенных артериях [54, 55]. Изучение влияния лечения пародонта на эндотелиальную функцию, измеренную с помощью опосредованной потоком дилатации плечевой артерии, у пациентов с недавним инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (одноцентровое рандомизированное исследование с параллельной группой), показало, что в группе вмешательства все параметры здоровья пародонта значительно улучшились в течение шести месяцев ($p < 0{,}001$ для всех параметров), в то время как маркеры воспаления в обеих группах показали незначительные различия за период исследования [56]. Не было установлено также, что пародонтит является независимым фактором риска возникновения новых сердечно-сосудистых осложнений после операции аортокоронарного шунтирования [57].

Таким образом, причинно-следственная связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза остается спорной.

Связь заболеваний пародонта и артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия является распространенным хроническим заболеванием. Высокое кровяное давление — ведущий фактор риска развития инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, атеросклероза, аневризм аорты, заболеваний периферических артерий, сердечной недостаточности и других заболеваний. Кровяное давление остается повышенным примерно у 50% всех пациентов с артериальной гипертензией, получающих лечение. Причины столь высокой распространенности артериальной гипертензии и плохого ее контроля включают, прежде всего, достаточно низкую социальную осведомленность о классических факторах ее возникновения и несоблюдение терапевтических рекомендаций [58, 59].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о роли воспаления в развитии артериальной гипертензии. В частности при артериальной гипертензии была продемонстрирована активация иммунных клеток [60]. Показано, что пародонтит участвует в патогенезе системной артериальной гипертензии посредством хронического воспаления [61]. Таким образом, хронические воспалительные заболевания, и в частности пародонтит, могут

служить субстратом для прогипертензивного воспаления.

Пародонтит и артериальная гипертензия имеют общие специфические социальные, экономические и даже некоторые сердечно-сосудистые факторы риска, такие как эндотелиальная дисфункция и системное воспаление [62]. Появляющиеся данные экспериментов на животных указывают на то, что активация иммунной системы, вызванная *P. gingivalis*, способствует развитию не только сосудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции, но и артериальной гипертензии [51]. Было также высказано предположение, что прямое воздействие микробов полости рта на сосудистую систему влияет на артериальное давление (АД) через потенциальные взаимодействия циркулирующих бактерий с эндотелием сосудов [50].

Несмотря на установленную в ряде исследований связь между пародонтитом и высоким кровяным давлением [63], S. Surma и соавт. (2021) в представленном обзоре литературы и клинических испытаний сообщают о противоречивых результатах [58].

В небольших интервенционных исследованиях сделан вывод о том, что пародонтальная терапия может привести к снижению АД. Однако по данным метаанализа E. Munoz Aguilera (2020) только 5 из 12 интервенционных исследований подтвердили снижение АД после пародонтальной терапии. При этом было показано, что у пациентов с пародонтитом вероятность развития артериальной гипертензии в 1,68 раза выше [51].

M. Czesnikiewicz-Guzik и соавт. (2019) изучали природу связи между пародонтитом и артериальной гипертензией, используя два экспериментальных подхода [64]:

- двухвыборочный менделевский рандомизационный анализ среди 750 000 участников исследований ассоциации кровяного давления с использованием однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в локусах SIGLEC5, DEFA1A3, MTND1P5 и LOC107984137, связанных с периодонтитом, чтобы выяснить их влияние на кровяное давление;
- проведение рандомизированного контролируемого исследования нехирургической пародонтальной терапии у пациентов с артериальной гипертензией с использованием 24-часового амбулаторного мониторинга АД в качестве первичного результата.

Была показана значительная взаимосвязь между SNP, связанными с пародонтитом, и фенотипами АД. Далее 101 пациент с артериальной гипертензией с умеренным/тяжелым пародонтитом был рандомизирован для интенсивного лечения пародонта (n = 50) и в контрольную группу (n = 51), проводился анализ среднего амбулаторного 24-часового систолического АД (САД). Интенсивное лечение пародонтита улучшило состояние пародонта через 2 месяца по сравнению с контрольной группой, что сопровождалось значительным снижением среднего САД (средняя разница — 11,1 мм рт.ст.; 95% ДИ 6,5–15,8; p < 0,001). Снижение САД коррелировало с улучшением состояния пародонта. Диастолическое АД и эндотелиальная функция (опосредованная потоком дилатация) также были улучшены. Эти сердечно-сосудистые изменения сопровождались снижением циркулирующих IFN-γ и IL-6, а также активированных (CD38+) и иммуносенсибилизированных (CD57+CD28null) CD8+Т-клеток, ранее вовлеченных в артериальную гипертензию. Улучшение состояния пародонта после лечения было напрямую связано с улучшением профиля АД в течение 24 часов. Эти эффекты сопровождались снижением уровней системных прогипертензивных цитокинов (IFN-γ, IL-6, IL-17A и TNFα), а также активированных (CD38+) и иммуносенсибилизированных дисрегулированных CD57+/CD28null CD8+Т-клеток [51]. Был сделан вывод о наличии причинно-следственной связи между пародонтитом и артериальной гипертензией [64].

Последние данные подтверждают, что связь между пародонтитом и артериальной гипертензией не зависит от общих факторов риска и может расцениваться как причинно-следственная. Системное воспаление низкой степени и окислительно-восстановительный дисбаланс, в частности, представляют собой основные механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи. Дисфункция нейтрофилов, дисбаланс подтипов Т-клеток, дисбактериоз полости рта и кишечника, гиперэкспрессия провоспалительных генов и усиление симпатического оттока — вот некоторые из вовлеченных патогенетических событий. Кроме того, общие генетические основы могут формировать иммунный профиль в отношении этого клинического фенотипа, предлагая обоснование потенциальных терапевтических и профилактических стратегий, представляющих интерес для общественного здравоохранения [59].

Таким образом, по мнению большинства исследователей пародонтит может представлять собой модифицируемый фактор риска развития артериальной гипертензии [51]. При принятии доказательств причинно-следственной связи

между артериальной гипертензией и воспалительными заболеваниями пародонта их лечение будет играть важную роль в профилактике артериальной гипертензии и ее осложнений [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во многих эпидемиологических и когортных исследованиях была установлена связь между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В настоящее время подтверждено, что пародонтит и ССЗ атеросклеротического генеза связаны общими воспалительными путями [65]. Повышенное количество тромбоцитов и повышенный уровень С-реактивного белка являются показателями системного воспаления, которое наблюдалось как при болезнях пародонта, так и при ССЗ атеросклеротического генеза [66]. Был поставлен вопрос: влияет ли одно заболевание на патогенез другого?

Учитывая, что профилактика или лечение заболеваний пародонта в ряде случаев могут снизить риск сердечно-сосудистых событий, это направление исследований имеет потенциально важные клинические последствия. Однако результаты рандомизированных клинических исследований о влиянии лечения пародонта на прогрессирование ССЗ противоречивы.

Причинно-следственные связи в проведенных исследованиях подтверждены не были. Для того чтобы связь можно было назвать причинно-следственной, фактические «причина и следствие» должны быть определены с помощью очень строгого набора критериев [67]. При этом необходимо учитывать, что рандомизированные клинические исследования дают наиболее убедительные доказательства причинно-следственной связи, а не случайного результата [18].

По результатам проведенного изучения англоязычной литературы, причинно-следственная связь была установлена только между пародонтитом и артериальной гипертензией в исследовании M. Czesnikiewicz-Guzik и соавт. (2019), проводивших клиническое испытание (ClinicalTrials.gov: NCT02131922) на большой когорте пациентов с артериальной гипертензией [64], и в исследовании R. Del Pinto и соавт. (2020) [59].

Поскольку благоприятное воздействие пародонтальной терапии на здоровье сердечно-сосудистой системы становится все более очевидным, лечение заболеваний пародонта может стать новым подходом к улучшению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза и артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии. Лекция. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3); 59–62.
2. Василенко В.С., Антонова И.Н., Семенова Ю.Б. и др. Воспалительные заболевания пародонта как кардиоваскулярный фактор риска у спортсменов. Крымский терапевтический журнал. 2021; 2: 72–6.
3. Гончар Н.В., Авакян А.А., Чупрова С.Н., Слизовский Н.В. Изменения морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у подростков с проявлениями метаболического синдрома. Педиатр. 2021; 12(1): 21–30. DOI: 10.17816/PED12121-30.
4. Гостимский В.А., Василенко В.С., Курникова Е.А. и др. Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных артерий. Педиатр. 2021; 12(2): 5–12.
5. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. и др. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков в Санкт-Петербурге: оценка рисков развития метаболического синдрома. Педиатр. 2021; 12(4): 5–13.
6. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы. Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 84–101.
7. Щеглов Д.С., Василенко В.С., Авдеева М.Ю. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов. Медицина: теория и практика. 2017; 2(3); 3–7.
8. Mahase E. Cancer overtakes CVD to become leading cause of death in high income countries. BMJ. 2019; 366: l5368. DOI: 10.1136/bmj.l5368.
9. Frencken J.E., Sharma P., Stenhouse L. et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis — A comprehensive review. J. Clin. Periodontol. 2017; 44 (Suppl. S18): S94–105. DOI: 10.1111/jcpe.12677.
10. Masi S., D'Aiuto F., Deanfield J. Cardiovascular prevention starts from your mouth. Eur Heart J. 2019; 40(14): 1146–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz060.
11. Kapila Y.L. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. Periodontol 2000. 2021; 87(1): 11–6. DOI: 10.1111/prd.12398.
12. Zardawi F., Gul S., Abdulkareem A. et al. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited. Front Cardiovasc Med. 2021; 7: 625579. DOI: 10.3389/fcvm.2020.625579.

13. Wang L.C., Gu A.Q., Sun C.L. et al. Cross-Sectional Study of Factors Correlated to Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetic Retinopathy. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2020; 34(3): 1235–40.
14. Li S., Tang X., Luo Y. et al. Impact of Long-Term Glucose Variability on Coronary Atherosclerosis Progression in Patients with Type 2 Diabetes: A 2.3 Year Follow-up Study. Cardiovasc. Diabetol. 2020; 19(1): 146. DOI: 10.1186/s12933-020-01126-0.
15. Parada-Turska J., Wójcicka G., Beltowski J. Paraoxonase 1 Phenotype and Protein N-Homocysteinylation in Patients with Rheumatoid Arthritis: Implications for Cardiovascular Disease. Antioxidants. 2020; 9(9): 899. DOI: 10.3390/antiox9090899.
16. Sanz M., Marco del Castillo A., Jepsen S. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. J. Clin. Periodontol. 2020; 47(3): 268–88. DOI: 10.1111/jcpe.13189.
17. Revisited Zardawi F., Gul S., Abdulkareem A. et al. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Front Cardiovasc Med. 2021; 7: 625579. DOI: 10.3389/fcvm.2020.625579.
18. Lavigne S.E., Forrest J.L. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. Can J Dent Hyg. 2020; 54(1): 32–41. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533822/
19. Bengtsson V.W., Persson G.R., Berglund J.S., Renvert S. Periodontitis related to cardiovascular events and mortality: a long-time longitudinal study. Clinical Oral Investigations. 2021; 25(6): 4085–95. DOI: 10.1007/s00784-020-03739-x.
20. Jain P., Hassan N., Khatoon K. et al. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. Pharmaceutics. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175.
21. Колесникова Л.Р., Погодина А.В., Валявская О.В. и др. Артериальная гипертензия и болезни полости рта у подростков. Стоматология. 2020; 99(6): 48–54. DOI: 10.17116/stomat20209906148.
22. Грудянов А.И., Авраамова Т.В. Изучение взаимосвязи между пародонтальным статусом и кардиоваскулярной системой согласно клиническим и лабораторным данным. Актуальные проблемы медицины и биологии. 2019; 1: 9–12.
23. Лебедева И.А., Маградзе Г.Н., Парцерняк С.А. и др. Оценка прогнозирования сердечно-сосудистых рисков у лиц с артериальной гипертензией и воспалительными процессами ротовой полости. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2021; 9, 1(26): 49–58. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-1-49-58.
24. Авраамова Т.В., Грудянов А.И., Ткачева О.Н. Оценка воспалительных заболеваний тканей пародонта как одного из кардиоваскулярных факторов риска. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2019; 7(23): 28–33.
25. Янушевич О.О., Васюк Ю.А., Арутюнов С.Д. и др. Клинико-инструментальные взаимосвязи показателей суточного мониторирования артериального давления и регионарного кровотока при заболеваниях пародонта. Часть 2. Российская стоматология. 2019; 12(1): 3–8. DOI: 10.17116/rosstomat2019120113.
26. Лебедева И.А., Маградзе Г.Н., Парцерняк С.А. и др. Общность патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных процессов полости рта и челюстно-лицевой области с позиций взаимосвязи системных провоспалительных биомаркеров. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2021; 9, 1(26): 39–48. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-1-39-48.
27. Zhang J., Xie M., Huang X. et al. The Effects of Porphyromonas gingivalis on Atherosclerosis-Related Cells. Frontiers in immunology. 2021; 12: 766560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.766560.
28. Pardo A., Signoriello A., Signoretto C. et al. Detection of periodontal pathogens in oral samples and cardiac specimens in patients undergoing aortic valve replacement: A pilot study. Journal of clinical medicine. 2021; 10(17): 3874. DOI: 10.3390/jcm10173874.
29. Peron D., Prates R.A., Antonio E.L. et al. A common oral pathogen Porphyromonas gingivalis induces myocarditis in rats. Journal of Clinical Periodontology. 2022; 23. DOI: 10.1111/jcpe.13595. Online ahead of print. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.13595.
30. Miricescu D., Totan A., Stanescu I.-I. et al. Periodontal disease and systemic health. Rom. Med. J. 2019; 66(3): 197–201.
31. Hajishengallis G. Oral bacteria and leaky endothelial junctions in remote extraoral sites. The FEBS Journal. 2021; 288(5): 1475–8. DOI: 10.1111/febs.15510.
32. Ning W., Ma Y., Li S. et al. Shared Molecular Mechanisms between Atherosclerosis and Periodontitis by Analyzing the Transcriptomic Alterations of Peripheral Blood Monocytes. Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2021; 3; 2021: 1498431. DOI: 10.1155/2021/1498431.
33. Philips K.H., Zhang S., Moss K. et al. Periodontal disease, undiagnosed diabetes, and body mass index: Implications for diabetes screening by dentists. J Am Dent Assoc. 2021; 152(1): 25–35. DOI: 10.1016/j.adaj.2020.09.002.
34. Jiménez-Sánchez M.C., Cabanillas-Balsera D., Areal-Quecuty V. et al. Cardiovascular Diseases and Apical Periodontitis: Association Not Always Implies Causality. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2020; 25(5): e652-e659. DOI: 10.4317/medoral.23665.
35. Isola G., Polizzi A., Alibrandi A. et al. Analysis of galectin-3 levels as a source of coronary heart disease risk during periodontitis. Journal of Periodontal Research. 2021; 56(3): 597–605. DOI: 10.1111/jre.12860.

36. Ji S., Choi Y. Microbial and Host Factors That Affect Bacterial Invasion of the Gingiva. J. Dent. Res. 2020; 99(9): 1013–20. DOI: 10.1177/0022034520922134.
37. Taşdemir İ., Erbak Yılmaz H., Narin F., Sağlam M. Assessment of saliva and gingival crevicular fluid soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), galectin-1, and TNF-α levels in periodontal health and disease. Journal of periodontal research. 2020; 55(5): 622–30. DOI: 10.1111/jre.12748.
38. Yamamoto T., Eguchi T. Heat Shock Proteins and Periodontitis — Cross-Reaction Between Bacterial and Human HSP in Periodontal Infection Linking with Cardiovascular Diseases. In Heat Shock Proteins in Inflammatory Diseases. Springer, Cham. 2020: 19–32.
39. Esteves-Lima R.-P., Reis C.-S., Santirocchi-Júnior F. et al. Association between Periodontitis and Serum C-Reactive Protein Levels. J. Clin. Exp. Dent. 2020; 12(9): 838. DOI: 10.4317/jced.57041.
40. Montero E., López M., Vidal H. et al. Impact of Periodontal Therapy on Systemic Markers of Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. Diabetes Obes. Metab. 2020; 22(11): 2120–32. DOI: 10.1111/dom.14131.
41. Rodean I.P., Lazăr L., Halatiu V.B. et al. Periodontal Disease Is Associated with Increased Vulnerability of Coronary Atheromatous Plaques in Patients Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography-Results from the Atherodent Study. J Clin Med. 2021; 10(6): 1290. DOI: 10.3390/jcm10061290.
42. Jain P., Hassan N., Khatoon K. et al. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. Pharmaceutics. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175.
43. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A. et al. Role of Periodontal Infection, Inflammation and Immunity in Atherosclerosis. Curr Probl Cardiol. 2021; 46(3): 100638. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100638.
44. Wojtkowska A., Zapolski T., Wysokińska-Miszczuk J., Wysokiński A.P. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study. BMC Oral Health. 2021; 21(1): 5. DOI: 10.1186/s12903-020-01356-4.
45. Isola G., Polizzi A., Alibrandi A. et al. Analysis of endothelin-1 concentrations in individuals with periodontitis. Sci Rep. 2020; 10(1): 1652. DOI: 10.1038/s41598-020-58585-4.
46. Jacobi N., Walther C., Borof K. et al. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study. J Clin Med. 2021; 10(10): 2048. DOI: 10.3390/jcm10102048.
47. Bourgeois D., Inquimbert C., Ottolenghi L., Carrouel F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease — Is There Cause for Consideration? Microorganisms. 2019; 7(10): 424. DOI: 10.3390/microorganisms7100424.
48. Cho D.H., Song I.S., Choi J., Gwon J.G. Risk of peripheral arterial disease in patients with periodontitis: A nationwide, population-based, matched cohort study. Atherosclerosis. 2020; 297: 96–101. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.012.
49. Larvin H., Kang J., Aggarwal V.R. et al. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Exp Dent Res. 2021; 7(1): 109–22. DOI: 10.1002/cre2.336.
50. Czesnikiewicz-Guzik M., D'Aiuto F., Deanfield J.E. Understanding residual inflammatory risk sheds new light on the clinical importance of periodontitis in cardiovascular disease. Eur Heart J. 2020; 41(7): 818–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa107.
51. Muñoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Res. 2020; 116(1): 28–39. DOI: 10.1093/cvr/cvz201.
52. Nocini R., Favaloro E.J., Sanchis-Gomar F., Lippi G. Periodontitis, coronary heart disease and myocardial infarction: treat one, benefit all. Blood Coagul Fibrinolysis. 2020; 31(6): 339–45. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000928.
53. Lobo M.G., Schmidt M.M., Lopes R.D. et al. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. Eur J Intern Med. 2020; 71: 76–80. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.08.012.
54. Seinost G., Horina A., Arefnia B. et al. Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. Atherosclerosis. 2020; 313: 60–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.019.
55. Okada A., Murata T., Matin K. et al. Effect of advanced periodontal self-care in patients with early-stage periodontal diseases on endothelial function: An open-label, randomized controlled trial. PLoS One. 2021; 16(9): e0257247. DOI: 10.1371/journal.pone.0257247.
56. Gugnani N., Gugnani S. Can treatment of severe periodontitis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction improve endothelial function? Evid Based Dent. 2021; 22(1): 5–7. DOI: 10.1038/s41432-021-0157-3.
57. Reichert S., Schulz S., Friebe L. et al. Is Periodontitis a Predictor for an Adverse Outcome in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Pilot Study. J Clin Med. 2021; 10(4): 818. DOI: 10.3390/jcm10040818.
58. Surma S., Romańczyk M., Witalińska-Łabuzek J. et al. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects-review of the literature and clinical trials. Curr Hypertens Rep. 2021; 23(5): 1–14. DOI: 10.1007/s11906-021-01140-x.
59. Del Pinto R., Pietropaoli D., Munoz-Aguilera E. et al. Periodontitis and Hypertension: Is the Association Cau-

sal? High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020; 27(4): 281–9. DOI: 10.1007/s40292-020-00392-z.
60. Rami A.Z.A., Hamid A.A., Anuar N.N.M. et al. Exploring the Relationship of Perivascular Adipose Tissue Inflammation and the Development of Vascular Pathologies. Mediators Inflamm. 2022; 8; 2022: 2734321. DOI: 10.1155/2022/2734321.
61. Pietropaoli D., Del Pinto R., Ferri C. et al. Definition of hypertension-associated oral pathogens in NHANES. J Periodontol. 2019; 90(8): 866–76. DOI: 10.1002/JPER.19-0046.
62. Martinez-Garcia M., Hernandez-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. Front Physiol. 2021; 12: 709438. DOI: 10.3389/fphys.2021.709438.
63. Messing M., de Souza L.C., Cavallo F. et al. Investigating potential correlations between endodontic pathology and cardiovascular diseases using epidemiological and genetic approaches. J Endod. 2019; 45(2): 104–10. DOI: 10.1016/j.joen.2018.10.014.
64. Czesnikiewicz-Guzik M., Osmenda G., Siedlinski M. et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. Eur Heart J. 2019; 40(42): 3459–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz646.
65. Liccardo D., Cannavo A., Spagnuolo G. et al. Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(6): 1414. DOI: 10.3390/ijms20061414.
66. Sun W., Wu Y., Gao M. et al. C-reactive protein promotes inflammation through TLR4/NF-kappaB/TGF-beta pathway in HL-1 cells. Bioscience Reports. 2019; 39(8): BSR20190888. DOI: 10.1042/bsr20190888.
67. Brunette D.M. Causation, association and oral health — systemic disease connections. In: The oral systemic health connection, edited by Michael Glick. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc; 2014: 13–26. URL: https://www.tannlegetidende.no/asset/2015/P15-07-678-9.pdf.

REFERENCES

1. Vasilevskij D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A. Zavgorodnyaya M.V. Patogenez arterial'noj gipertenzii. [Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture)]. Lekciya. Russian Biomedical Research. 2020; 5(3): 59–62. (in Russian).
2. Vasilenko V.S., Antonova I.N., Semenova Yu.B. i dr. Vospalitel'nye zabolevanija paradonta kak kardiovaskuljarnyj faktor riska u sportsmenov. Krymskij terapevticheskij zhurnal. 2021; 2: 72–6. (in Russian).
3. Gonchar N.V., Avakyan A.A., Chuprova S.N., Slizovskij N.V. Izmeneniya morfofunkcional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy u podrostkov s proyavleniyami metabolicheskogo sindroma [Changes in the morphofunctional state of the cardiovascular system in adolescents with manifestations of metabolic syndrome]. Pediatr. 2021; 12(1): 21–30. DOI: 10.17816/PED12121-30. (in Russian).
4. Gostimskij V.A., Vasilenko V.S., Kurnikova E.A. i dr. Citokinovyj status u muzhchin srednego vozrasta s ostrym koronarnym sindromom posle stentirovanija koronarnyh arterij. Pediatr. 2021; 12(2): 5–12.
5. Ivanov D.O., Uspenskij Yu.P., Baryshnikova N.V. i dr. Rasprostranennost' izbytochnoj massy tela i ozhirenija u detej i podrostkov v Sankt-Peterburge: ocenka riskov razvitija metabolicheskogo sindroma. Pediatr. 2021; 12(4): 5–13.
6. Fominyh Yu.A., Uspenskiy Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.H. Komorbidnost' pri metabolicheskom sindrome: reshennye i nereshennye voprosy [Comorbidity in metabolic syndrome: resolved and unresolved issues]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2019; 1(1): 84–101. (in Russian).
7. Shheglov D.S., Vasilenko V.S., Avdeeva M.Yu. Sostojanie kletochnogo i gumoral'nogo immuniteta u bol'nyh s mul'tifokal'nym aterosklerotic heskim porazheniem razlichnyh sosudistyh bassejnov. Medecina: teorija i praktika. 2017; 2(3); 3–7. (in Russian).
8. Mahase E. Cancer overtakes CVD to become leading cause of death in high income countries. BMJ. 2019; 366: l5368. DOI: 10.1136/bmj.l5368.
9. Frencken J.E., Sharma P., Stenhouse L. et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis — A comprehensive review. J. Clin. Periodontol. 2017; 44 (Suppl. S18): S94–105. DOI: 10.1111/jcpe.12677.
10. Masi S., D'Aiuto F., Deanfield J. Cardiovascular prevention starts from your mouth. Eur Heart J. 2019; 40(14): 1146–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz060.
11. Kapila Y.L. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. Periodontol 2000. 2021; 87(1): 11–6. DOI: 10.1111/prd.12398.
12. Zardawi F., Gul S., Abdulkareem A. et al. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited. Front Cardiovasc Med. 2021; 7: 625579. DOI: 10.3389/fcvm.2020.625579.
13. Wang L.C., Gu A.Q., Sun C.L. et al. Cross-Sectional Study of Factors Correlated to Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease and Diabetic Retinopathy. J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2020; 34(3): 1235–40.
14. Li S., Tang X., Luo Y. et al. Impact of Long-Term Glucose Variability on Coronary Atherosclerosis Progression in Patients with Type 2 Diabetes: A 2.3 Year Follow-up Study. Cardiovasc. Diabetol. 2020; 19(1): 146. DOI: 10.1186/s12933-020-01126-0.
15. Parada-Turska J., Wójcicka G., Beltowski J. Paraoxonase 1 Phenotype and Protein N-Homocysteinylation in Patients with Rheumatoid Arthritis: Implications for Cardiovascular Disease. Antioxidants. 2020; 9(9): 899. DOI: 10.3390/antiox9090899.

16. Sanz M., Marco del Castillo A., Jepsen S. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. J. Clin. Periodontol. 2020; 47(3): 268–88. DOI: 10.1111/jcpe.13189.
17. Revisited Zardawi F., Gul S., Abdulkareem A. et al. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Front Cardiovasc Med. 2021; 7: 625579. DOI: 10.3389/fcvm.2020.625579.
18. Lavigne S.E., Forrest J.L. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and cardiovascular diseases: Position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. Can J Dent Hyg. 2020; 54(1): 32–41. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533822/
19. Bengtsson V.W., Persson G.R., Berglund J.S., Renvert S. Periodontitis related to cardiovascular events and mortality: a long-time longitudinal study. Clinical Oral Investigations. 2021; 25(6): 4085–95. DOI: 10.1007/s00784-020-03739-x.
20. Jain P., Hassan N., Khatoon K. et al. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. Pharmaceutics. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175.
21. Kolesnikova L.R., Pogodina A.V., Valyavskaya O.V. i dr. Arterial'naya gipertenziya i bolezni polosti rta u podrostkov [Arterial hypertension and oral diseases in adolescents]. Stomatologiya. 2020; 99(6): 48–54. DOI: 10.17116/stomat20209906148. (in Russian).
22. Grudyanov A.I., Avraamova T.V. Izucheniye vzaimosvyazi mezhdu parodontal'nym statusom i kardiovaskulyarnoy sistemoy soglasno klinicheskim i laboratornym dannym [Study of the relationship between periodontal status and the cardiovascular system according to clinical and laboratory data]. Aktual'nyye problemy meditsiny i biologii. 2019; 1: 9–12. (in Russian).
23. Lebedeva I.A., Magradze G.N., Partsernyak S.A. i dr. Otsenka prognozirovaniya serdechno-sosudistykh riskov u lits s arterial'noy gipertenziyey i vospalitel'nymi protsessami rotovoy polosti [Evaluation of prediction of cardiovascular risks in persons with arterial hypertension and inflammatory processes in the oral cavity]. Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2021; 9, 1(26): 49–58. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-1-49-58. (in Russian).
24. Avraamova T.V., Grudyanov A.I., Tkacheva O.N. Otsenka vospalitel'nykh zabolevaniy tkaney parodonta kak odnogo iz kardiovaskulyarnykh faktorov riska [Evaluation of inflammatory diseases of periodontal tissues as one of the cardiovascular risk factors International]. Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevaniy. 2019; 7(23): 28–33. (in Russian).
25. Yanushevich O.O., Vasyuk Yu.A., Arutyunov S.D. i dr. Kliniko-instrumental'nyye vzaimosvyazi pokazateley sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya i regionarnogo krovotoka pri zabolevaniyakh parodonta [Clinical and instrumental relationships between indicators of daily monitoring of blood pressure and regional blood flow in periodontal diseases]. Chast' 2. Rossiyskaya stomatologiya.. 2019; 12(1): 3–8. DOI: 10.17116/rosstomat2019120113. (in Russian).
26. Lebedeva I.A., Magradze G.N., Partsernyak S.A. i dr. Obshchnost' patogeneza serdechno-sosudistykh zabolevaniy i vospalitel'nykh protsessov polosti rta i chelyustno-litsevoy oblasti s pozitsiy vzaimosvyazi sistemnykh provospalitel'nykh biomarkerov [Generality of the pathogenesis of cardiovascular diseases and inflammatory processes in the oral cavity and maxillofacial region from the standpoint of the relationship of systemic pro-inflammatory biomarkers]. Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2021; 9, 1(26): 39–48. DOI: 10.33029/2309-1908-2021-9-1-39-48 (in Russian).
27. Zhang J., Xie M., Huang X. et al. The Effects of Porphyromonas gingivalis on Atherosclerosis-Related Cells. Frontiers in immunology. 2021; 12: 766560. DOI: 10.3389/fimmu.2021.766560.
28. Pardo A., Signoriello A., Signoretto C. et al. Detection of periodontal pathogens in oral samples and cardiac specimens in patients undergoing aortic valve replacement: A pilot study. Journal of clinical medicine. 2021; 10(17): 3874. DOI: 10.3390/jcm10173874.
29. Peron D., Prates R.A., Antonio E.L. et al. A common oral pathogen Porphyromonas gingivalis induces myocarditis in rats. Journal of Clinical Periodontology. 2022; 23. DOI: 10.1111/jcpe.13595. Online ahead of print. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpe.13595.
30. Miricescu D., Totan A., Stanescu I.-I. et al. Periodontal disease and systemic health. Rom. Med. J. 2019; 66(3): 197–201.
31. Hajishengallis G. Oral bacteria and leaky endothelial junctions in remote extraoral sites. The FEBS Journal. 2021; 288(5): 1475–8. DOI: 10.1111/febs.15510.
32. Ning W., Ma Y., Li S. et al. Shared Molecular Mechanisms between Atherosclerosis and Periodontitis by Analyzing the Transcriptomic Alterations of Peripheral Blood Monocytes. Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2021; 3; 2021: 1498431. DOI: 10.1155/2021/1498431.
33. Philips K.H., Zhang S., Moss K. et al. Periodontal disease, undiagnosed diabetes, and body mass index: Implications for diabetes screening by dentists. J Am Dent Assoc. 2021; 152(1): 25–35. DOI: 10.1016/j.adaj.2020.09.002.
34. Jiménez-Sánchez M.C., Cabanillas-Balsera D., Areal-Quecuty V. et al. Cardiovascular Diseases and Apical Periodontitis: Association Not Always Implies Causality. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2020; 25(5): e652-e659. DOI: 10.4317/medoral.23665.
35. Isola G., Polizzi A., Alibrandi A. et al. Analysis of galectin-3 levels as a source of coronary heart disease risk during periodontitis. Journal of Periodontal Research. 2021; 56(3): 597–605. DOI: 10.1111/jre.12860.
36. Ji S., Choi Y. Microbial and Host Factors That Affect Bacterial Invasion of the Gingiva. J. Dent. Res. 2020; 99(9): 1013–20. DOI: 10.1177/0022034520922134.

37. Taşdemir İ., Erbak Yılmaz H., Narin F., Sağlam M. Assessment of saliva and gingival crevicular fluid soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR), galectin-1, and TNF-α levels in periodontal health and disease. Journal of periodontal research. 2020; 55(5): 622–30. DOI: 10.1111/jre.12748.
38. Yamamoto T., Eguchi T. Heat Shock Proteins and Periodontitis — Cross-Reaction Between Bacterial and Human HSP in Periodontal Infection Linking with Cardiovascular Diseases. In Heat Shock Proteins in Inflammatory Diseases. Springer, Cham. 2020: 19–32.
39. Esteves-Lima R.-P., Reis C.-S., Santirocchi-Júnior F. et al. Association between Periodontitis and Serum C-Reactive Protein Levels. J. Clin. Exp. Dent. 2020; 12(9): 838. DOI: 10.4317/jced.57041.
40. Montero E., López M., Vidal H. et al. Impact of Periodontal Therapy on Systemic Markers of Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. Diabetes Obes. Metab. 2020; 22(11): 2120–32. DOI: 10.1111/dom.14131.
41. Rodean I.P., Lazăr L., Halatiu V.B. et al. Periodontal Disease Is Associated with Increased Vulnerability of Coronary Atheromatous Plaques in Patients Undergoing Coronary Computed Tomography Angiography-Results from the Atherodent Study. J Clin Med. 2021; 10(6): 1290. DOI: 10.3390/jcm10061290.
42. Jain P., Hassan N., Khatoon K. et al. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. Pharmaceutics. 2021; 13(8): 1175. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081175.
43. Choi H., Dey A.K., Priyamvara A. et al. Role of Periodontal Infection, Inflammation and Immunity in Atherosclerosis. Curr Probl Cardiol. 2021; 46(3): 100638. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100638.
44. Wojtkowska A., Zapolski T., Wysokińska-Miszczuk J., Wysokiński A.P. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study. BMC Oral Health. 2021; 21(1): 5. DOI: 10.1186/s12903-020-01356-4
45. Isola G., Polizzi A., Alibrandi A. et al. Analysis of endothelin-1 concentrations in individuals with periodontitis. Sci Rep. 2020; 10(1): 1652. DOI: 10.1038/s41598-020-58585-4.
46. Jacobi N., Walther C., Borof K. et al. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study. J Clin Med. 2021; 10(10): 2048. DOI: 10.3390/jcm10102048.
47. Bourgeois D., Inquimbert C., Ottolenghi L., Carrouel F. Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease — Is There Cause for Consideration? Microorganisms. 2019; 7(10): 424. DOI: 10.3390/microorganisms7100424.
48. Cho D.H., Song I.S., Choi J., Gwon J.G. Risk of peripheral arterial disease in patients with periodontitis: A nationwide, population-based, matched cohort study. Atherosclerosis. 2020; 297: 96–101. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.012.
49. Larvin H., Kang J., Aggarwal V.R. et al. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Exp Dent Res. 2021; 7(1): 109–22. DOI: 10.1002/cre2.336.
50. Czesnikiewicz-Guzik M., D'Aiuto F., Deanfield J.E. Understanding residual inflammatory risk sheds new light on the clinical importance of periodontitis in cardiovascular disease. Eur Heart J. 2020; 41(7): 818–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa107.
51. Muñoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Res. 2020; 116(1): 28–39. DOI: 10.1093/cvr/cvz201.
52. Nocini R., Favaloro E.J., Sanchis-Gomar F., Lippi G. Periodontitis, coronary heart disease and myocardial infarction: treat one, benefit all. Blood Coagul Fibrinolysis. 2020; 31(6): 339–45. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000928.
53. Lobo M.G., Schmidt M.M., Lopes R.D. et al. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. Eur J Intern Med. 2020; 71: 76–80. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.08.012.
54. Seinost G., Horina A., Arefnia B. et al. Periodontal treatment and vascular inflammation in patients with advanced peripheral arterial disease: A randomized controlled trial. Atherosclerosis. 2020; 313: 60–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.019.
55. Okada A., Murata T., Matin K. et al. Effect of advanced periodontal self-care in patients with early-stage periodontal diseases on endothelial function: An open-label, randomized controlled trial. PLoS One. 2021; 16(9): e0257247. DOI: 10.1371/journal.pone.0257247.
56. Gugnani N., Gugnani S. Can treatment of severe periodontitis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction improve endothelial function? Evid Based Dent. 2021; 22(1): 5–7. DOI: 10.1038/s41432-021-0157-3.
57. Reichert S., Schulz S., Friebe L. et al. Is Periodontitis a Predictor for an Adverse Outcome in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Pilot Study. J Clin Med. 2021; 10(4): 818. DOI: 10.3390/jcm10040818.
58. Surma S., Romańczyk M., Witalińska-Łabuzek J. et al. Periodontitis, blood pressure, and the risk and control of arterial hypertension: epidemiological, clinical, and pathophysiological aspects-review of the literature and clinical trials. Curr Hypertens Rep. 2021; 23(5): 1–14. DOI: 10.1007/s11906-021-01140-x.
59. Del Pinto R., Pietropaoli D., Munoz-Aguilera E. et al. Periodontitis and Hypertension: Is the Association Causal? High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020; 27(4): 281–9. DOI: 10.1007/s40292-020-00392-z.
60. Rami A.Z.A., Hamid A.A., Anuar N.N.M. et al. Exploring the Relationship of Perivascular Adipose Tissue

Inflammation and the Development of Vascular Pathologies. Mediators Inflamm. 2022; 8; 2022: 2734321. DOI: 10.1155/2022/2734321.

61. Pietropaoli D., Del Pinto R., Ferri C. et al. Definition of hypertension-associated oral pathogens in NHANES. J Periodontol. 2019; 90(8): 866–76. DOI: 10.1002/JPER.19-0046.
62. Martinez-Garcia M., Hernandez-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. Front Physiol. 2021; 12: 709438. DOI: 10.3389/fphys.2021.709438.
63. Messing M., de Souza L.C., Cavallo F. et al. Investigating potential correlations between endodontic pathology and cardiovascular diseases using epidemiological and genetic approaches. J Endod. 2019; 45(2): 104–10. DOI: 10.1016/j.joen.2018.10.014.
64. Czesnikiewicz-Guzik M., Osmenda G., Siedlinski M. et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. Eur Heart J. 2019; 40(42): 3459–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz646.
65. Liccardo D., Cannavo A., Spagnuolo G. et al. Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(6): 1414. DOI: 10.3390/ijms20061414.
66. Sun W., Wu Y., Gao M. et al. C-reactive protein promotes inflammation through TLR4/NF-kappaB/TGF-beta pathway in HL-1 cells. Bioscience Reports. 2019; 39(8): BSR20190888. DOI: 10.1042/bsr20190888.
67. Brunette D.M. Causation, association and oral health — systemic disease connections. In: The oral systemic health connection, edited by Michael Glick. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc; 2014: 13–26. URL: https://www.tannlegetidende.no/asset/2015/P15-07-678-9.pdf.