

DOI: 10.37988/1811-153X_2023_4_71

E.Н. Николаева,

д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ

О.О. Янушевич,

академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пародонтологии

Т.В. Царева,

к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии

М.С. Подпорин,

к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ

В.Н. Царев,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии

МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

127473, Москва, Россия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Николаева Е.Н., Янушевич О.О., Царева Т.В., Подпорин М.С., Царев В.Н. *Filifactor alocis* и его ассоциации с анаэробными бактериями у больных с пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. — *Клиническая стоматология*. — 2023; 26 (4): 71—79. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_4_71

E.N. Nikolaeva,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Molecular biology research Laboratory, principal scientist

O.O. Yanuchevich,

Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD in Medical Sciences, full professor of the Periodontology Department

T.V. Tsareva,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Microbiology, virology, immunology Department

M.S. Podporin,

PhD in Medical Sciences, researcher at the Molecular biology research Laboratory of the Medico-dental research Institute

V.N. Tsarev,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Microbiology, virology, immunology Department

Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russia

Filifactor alocis и его ассоциации с анаэробными бактериями у больных с пародонтитом и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Реферат. Микробное поражение тканей пародонта тесно связано с рядом системных заболеваний; возможно, оно играет важную роль в возникновении коморбидной патологии.

Цель работы — идентификация патогена *Filifactor alocis* в качестве нового диагностического индикатора заболеваний пародонта у больных с хроническим пародонтитом (ХП) и ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** Обследовано 180 пациентов с ХП и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе острым инфарктом миокарда (ОИМ), стенокардией напряжения I—II функциональных классов, ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и показаниями к реваскуляризации миокарда. Контрольную группу составили 60 больных с ХП средней степени тяжести без ССЗ. Проведена оценка стоматологического и кардиологического статуса, эндотелиальной дисфункции, состава ДНК основных видов пародонтопатогенных бактерий, включая новый маркер пародонтита *F. alocis*, в субгингивальной биопленке пациентов, биохимический анализ крови. **Результаты.** Установлена статистически достоверная взаимосвязь между колонизацией субгингивальной биопленки пародонтопатогенными бактериями *F. alocis* и *P. gingivalis* с наличием ССЗ. У больных с ИБС частота выявления *F. alocis* и *P. gingivalis*, в том числе совместного, выше, чем у людей без ССЗ. Отношение рисков наличия *F. alocis* и *P. gingivalis* у больных с ОИМ — 2,76 (95% ДИ 1,24—6,15; $p < 0,05$); у больных с ИБС — 2,25 (95% ДИ 1,00—5,03; $p < 0,05$); со стенокардией — 1,95 (95% ДИ 0,86—4,38; $p > 0,05$). Выявлены взаимосвязи *F. alocis* и *P. gingivalis* с клиническими проявлениями острых и хронических ССЗ, что может указывать на их роль в качестве ключевых патогенов воспалительных заболеваний тканей пародонта и вспомогательных патогенов при ССЗ. **Заключение.** Результаты проведенного проспективного исследования подтверждают важную роль ключевых пародонтопатогенных видов в рассматриваемой патологии и свидетельствуют о практической необходимости идентификации *F. alocis* и *P. gingivalis* у больных ХП, в том числе с коморбидными ССЗ.

Ключевые слова: пародонтопатогены, поддесневая биопленка, ДНК, пародонтит, сердечно-сосудистые заболевания

Filifactor alocis and its associations with anaerobic bacteria in patients with periodontitis and cardiovascular diseases

Abstract. Microbial damage to periodontal tissues is closely associated with a number of systemic diseases and, possibly, plays an important role in the occurrence of comorbid pathology. **The aim of the work** is to identify the pathogen *Filifactor alocis* as a new diagnostic indicator of periodontal disease in patients with chronic periodontitis with coronary heart disease (CHD). **Materials and methods.** We examined 180 patients with chronic periodontitis (CP) and cardiovascular diseases (CVD), including: acute myocardial infarction (AMI), angina pectoris I—II FC classes (AP), coronary artery disease with postinfarction cardiosclerosis (CAD) and indications for myocardial revascularization. Control group — 60 patients with chronic periodontitis of moderate severity without CVD. Dental and cardiological status, endothelial dysfunction, DNA composition of the main types of periodontal pathogens, including a new marker of periodontitis *F. alocis* in the subgingival biofilm of patients, and a biochemical blood test were assessed. **Results.** Statistically significant relationship found between the colonization of the subgingival biofilm by periodontal pathogens *F. alocis* and *P. gingivalis* with the presence of CVD. In patients with coronary artery disease, the frequency of detection of *F. alocis* and *P. gingivalis*, including the joint, is higher than in people without CVD. The risk ratio for the presence of *F. alocis* and *P. gingivalis* in patients with AMI was 2.76 (95% CI 1.24—6.15; $p < 0.05$); CAD patients — 2.25 (95% CI 1.00—5.03; $p < 0.05$); angina

pectoris — 1.95 (95% CI 0.86—4.38; $p > 0.05$). Relationships of *F. alocis* and *P. gingivalis* with clinical manifestations of acute and chronic cardiovascular diseases were revealed, which may indicate their role as key pathogens of inflammatory periodontal diseases and auxiliary pathogens in CVD. **Conclusion.** The results of a prospective study confirm the important role of key periodontal pathogenic species in the pathology under consideration and indicate the practical need to identify *F. alocis* and *P. gingivalis* in patients with CP, including those with comorbid CVD.

ВВЕДЕНИЕ

Внутрисосудистые инфекции изучаются в качестве фактора риска атеросклероза и его осложнений, связанных с тромбозами и эмболиями. Считается, что основу этих процессов составляет бактериальная инвазия эндотелия сосудов, приводящая к нарушению функций эндотелия и свертывания крови и, соответственно, к прогрессирующему атерогенезу [1].

Некоторые эпидемиологические исследования показали, что пародонтит развивается у больных раньше, чем атеросклеротические заболевания [2]. Многочисленные данные указывают на ассоциации атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с микробами, населяющими ткани пародонта [3, 4].

В участках атеросклеротического повреждения коронарных артерий можно выявить бактериальные антигены или генетический материал пародонтопатогенных видов микробов: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum spp. periodonticum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* и *Tannerella forsythia* [5–7].

Согласно концепции полимикробной синергии и дисбактериоза (PSD), заболевания вызываются не отдельными возбудителями, а, скорее, реципрочно усиливаемыми взаимодействиями между физически и метаболически интегрированными полимикробными сообществами и нерегулируемой воспалительной реакцией хозяина [8]. Генетические и приобретенные дестабилизирующие факторы (в том числе иммунные дефициты, дефекты иммунорегуляции, курение, диета, ожирение, диабет и другие системные заболевания, а также старение) могут нарушать этот гомеостатический баланс, приводя к селективному размножению видов с потенциалом деструктивного воспаления. Этот процесс, известный как своеобразный дисбактериоз, лежит в основе развития пародонтита у восприимчивых хозяев. Патогенный процесс не является линейным, он включает петлю положительной обратной связи между дисбактериозом и воспалительной реакцией хозяина. Дисбиотическое сообщество, по существу, представляет собой квазиорганизм, например вспомогательные патогены, краеугольные патогены, патобионты, что обеспечивает полимикробную синергию и диктует патогенный потенциал сообщества, или нозосимбиотичность.

Представление о том, что некоторые комменсалы могут условно усугублять деструктивное воспаление, согласуется с возникающей ассоциацией с пародонтитом

Key words: periodontal pathogens, subgingival biofilm, DNA, cardiovascular diseases

FOR CITATION:

Nikolaeva E.N., Yanuchevich O.O., Tsareva T.V., Podporin M.S., Tsarev V.N. *Filifactor alocis* and its associations with anaerobic bacteria in patients with periodontitis and cardiovascular diseases. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023; 26 (4): 71—79 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2023_4_71

ранее недооцененных бактерий, включая грамположительные *F. alocis* [9, 10].

Значительное количество ДНК пародонтопатогенных видов бактерий, выявляемое в образцах из атеросклеротических бляшек больных с пародонтитом, дает возможность полагать, что наличие этих видов бактерий в участках сосудистого повреждения не является случайным и полимикробные сообщества действительно могут вносить вклад в развитие ССЗ [11]. Имеются свидетельства жизнеспособности бактерий в атеросклеротических бляшках [5].

Тем не менее в настоящее время накоплено недостаточно данных о составе этих сообществ, включая *F. alocis* (ранее не определяемый в нашей стране), и их связи с клиническими показателями у больных с ССЗ. Поэтому мы провели исследование пародонтопатогенных видов бактерий и их возможных взаимосвязей с развитием сердечно-сосудистой патологии.

Цель исследования – идентификация нового предполагаемого диагностического индикатора заболеваний пародонта *Filifactor alocis* у больных с хроническим пародонтитом (ХП) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в качестве диагностического маркера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 240 больных с генерализованным ХП средней степени тяжести, 121 мужчина и 119 женщин в возрасте от 43 до 88 лет. Из них 180 пациентов (103 мужчины и 77 женщин) страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В зависимости от заболевания пациентов поделили на 4 группы по 60 человек:

- I — **больные острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, диагноз ставили согласно определению Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологии (2018) [12];**
- II — **пациенты со стенокардией напряжения (СН) I—II функциональных классов (по Канадской классификации);**
- III — **пациенты с ИБС и признаками постинфарктного кардиосклероза, имевшие показания к плановой реваскуляризации миокарда;**
- IV — **больные с ХП средней степени тяжести без ССЗ (контроль).**

Пациенты I группы находились на лечении в отделении неотложной кардиологии Городской клинической больницы № 23 им. Медсантруд (Москва), II и III группы — в НИИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, пациенты контрольной группы наблюдались в МГМСУ им. А.И. Евдокимова и были осмотрены кардиологом.

Всем больным с ОИМ после поступления в стационар была проведена экстренная коронароангиография и выполнено чрескожное коронарное вмешательство. При отсутствии противопоказаний все они получали стандартную терапию, которая включала ацетилсалициловую кислоту (250 мг/сут), клопидогрел в ударной дозе 300 мг (возраст пациентов ≤ 75 лет) или в поддерживающей дозе 75 мг (возраст пациента > 75 лет), β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), статины. В догоспитальном периоде 77% больных ОИМ получали нитраты, 55% — β -блокаторы, 38% — иАПФ, 25% — статины.

Пациенты II группы применяли нитраты, из них 75% получали β -блокаторы, 62% — иАПФ и 45% — статины. Участники контрольной группы эти препараты не использовали.

У пациентов III группы в анамнезе были перенесенный ОИМ, артериальная гипертензия III степени. В течение 3–5 лет после инфаркта у пациентов развился постинфарктный кардиосклероз. Клинические проявления ИБС чаще всего проявлялись как стенокардия III–IV функционального класса по Канадской классификации, хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса по NYHA. По данным коронарографии, у пациентов регистрировали хирургически значимые стенозы двух и более магистральных ветвей коронарной артерии, мультифокальный атеросклероз артерий. Постинфарктная аневризма регистрировалась у 15% пациентов, стеноз ствола левой коронарной артерии на $\geq 70\%$ — у 5%, повторный ОИМ в анамнезе у 10% пациентов, нарушение ритма сердца (фибрилляция предсердий) — у 3%. Всем пациентам проведено плановое множественное аутокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и фармакоологической кардиопротекции.

Средний возраст больных в IV и I–III группах отличался незначительно. Курили 41 (68%) из 60 больных I группы и 44 (73%) больных II группы — статистически достоверно чаще, чем 29 (48%) человек IV группы. Пациенты III группы курение отрицали. Артериальной гипертензией страдали 22 (37%) человека I группы, 8 (13%) больных II группы, все пациенты III группы и 5 (8%) человек контрольной группы. Заболевания желудочно-кишечной системы имели 37 (62%) больных I группы, 35 (58%) II группы, только 5 (8%) пациентов из III группы, а также 22 (37%) человека из контрольной группы. Избыточную массу тела имели 40 (67%) пациентов I группы, 34 (57%) пациента II группы и 37 (62%) больных III группы, в контрольной группе — 16 (26%) человек (табл. 1).

Стоматологический статус пациентов оценивали в соответствии с существующими нормативами [13], гигиену полости рта — с помощью упрощенного индекса гигиены полости рта (ОИ-С). Заболевания пародонта, потерю прикрепления и воспаление оценивали по индексу заболеваний пародонта Рамфьорда (PDI), индексу нуждаемости в лечении болезней пародонта (CPITN) и индексам кровоточивости десен при зондировании (PBI). Также фиксировали количество отсутствующих зубов.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии (ЭЗВД-ПА) измеряли согласно рекомендациям [14]. Определение уровня липидов в крови проводили с помощью стандартных биохимических тестов. Дислипидемию диагностировали при концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $> 4,2$ ммоль/л или общего холестерина $> 5,2$ ммоль/л и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1 ммоль/л [15].

Стоматологическое обследование пациентов I группы проводил один врач в первые 72 ч с момента поступления в кардиореанимационное отделение с использованием ротового зеркала и пародонтального зонда на больничной койке при прямом освещении. Пациенты III группы обследованы в стоматологическом кабинете перед плановой хирургической операцией; пациенты II и IV групп — в амбулаторных условиях.

Исследуемый материал из поддесневой биопленки максимально полно выделяли с помощью стерильной кюретки, немедленно ресуспендировали в стерильной пробирке Эппендорфа с физраствором и хранили при -22°C до ПЦР-анализа. ДНК маркерных пародонтопатогенов выделяли методом ускоренной пробоподготовки с помощью реактива Реалекс (НПФ «Генлаб»). ДНК *F. alocis* и *P. gingivalis* определяли с помощью мультипраймерного набора реагентов для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (ПЦР-РВ) [16]; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* и *Treponema denticola* — с помощью ПЦР-РВ, используя однопраймерные наборы реактивов (НПФ «Генлаб») в лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ МГМСУ. Амплификацию генетического материала проводили в детектирующем амплификаторе «ДТ-Лайт» (НПО «ДНК-Технология»).

Частота обнаружения поддесневой ДНК ключевого пародонтопатогена *P. gingivalis* была выбрана в качестве критической переменной для расчета размера выборки, так как для статистически значимой разницы между двумя группами (при двустороннем 5%-ном уровне) должна быть 80%-ная вероятность обнаружения патогена у 52 пациентов в каждой группе (всего 208).

Работа являлась проспективным исследованием в течение 36 месяцев. Все полученные данные не имели признаков нормального распределения по критерию

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования
Table 1. General characteristics of the examined patients

Показатель	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	23	38	27	45	53	88	18	30
Женщины	37	62	33	55	7	12	42	70
Курение	41	68*	44	73*	0	0	29	48
Заболевания ЖКТ	37	62*	35	58*	12	20	22	37
Артериальная гипертензия	22	37*	8	13*	60	100*	5	8
Гиперлипидемия	47	78*	34	57*	14	23	14	23

Примечание. * — статистически достоверно значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Шапиро—Уилка, поэтому были представлены в виде медианы и 25% и 75% квартилей для непрерывных данных и оценки процентных распределений для категориальных данных. Различия в непрерывных и категориальных данных определяли с помощью χ^2 -критерия и U -критерия Манна—Уитни. Также использовали коэффициент корреляции Спирмена. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в хирургическое отделение у всех больных показатели общего анализа крови находились в норме. Средние значения биохимических показателей также не превышали нормальных величин. Но у 38% пациентов отмечено повышенное содержание прямого билирубина, у 47% — мочевины, у 62% — глюкозы, у 11% — триглицеридов, у 23% пациентов — холестерина.

Некоторые исследователи считают, что при заболеваниях пародонта грамотрицательные инфекции вызывают системное воспаление и связаны с развитием гиперлипидемии, которая является важным фактором риска развития ССЗ [9, 17]. Гиперхолестеринемия и ССЗ связаны с заболеваниями пародонта [18, 19]. Интенсивное лечение пародонтита приводит к улучшению

липидного профиля и снижению уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке пациентов с пародонтитом и гиперлипидемией [20].

В нашем исследовании выявлены статистически значимо достоверные различия в уровнях холестерина, триглицеридов и некоторых других биохимических показателей у пациентов разных групп (табл. 2). Гиперлипидемия отмечена у 47 (78%) больных I группы, у 34 (57%) больных II группы, но у 14 (23%) пациентов III группы и такого же числа людей контрольной группы, т.е. в 3,4 и 2,5 раза реже ($\chi^2=9,47$, $p=0,09$, $\eta=3$).

Холестериновый индекс атерогенности (КА), определяемый по формуле:

$$КА = (\text{Общий холестерин} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП},$$

в контрольной группе был равен 1,8 [1,4–2,5], больных I группы — 10,6 [7,3–13,9], II группы — 8,1 [5,1–11,4] и больных III группы — 2,9 [2,3–3,5]. Иначе говоря, холестеринный индекс атерогенности у пациентов I и II групп соответствовал высокому риску ИБС [16]. Разница в показателях липидного профиля может быть связана с тем, что только 27% больных I группы, 45% больных II группы и все пациенты III группы ранее применяли статины. Следует отметить, что, согласно данным некоторых авторов, измененный липидный профиль, считающийся биомаркером атеросклеротических заболеваний, также может быть маркером воспаления при пародонтите [21, 22].

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов

Table 2. Clinical and laboratory parameters of the examined patients

Показатель	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	Ме Q1—Q3	Мин. — макс.	Ме Q1—Q3	Мин. — макс.	Ме Q1—Q3	Мин. — макс.	Ме Q1—Q3	Мин. — макс.
Триглицериды, ммоль/л	2,25* 1,8–2,6	0,5–3,1	2,20* 1,4–2,5	0,4–3,0	1,9 1,3–2,4	0,4–2,9	1,1 0,5–1,7	0,3–2,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,5* 5,3–5,7	4,3–6,9	5,3 4,6–5,8	3,7–6,2	4,3 4,0–5,1	3,4–5,8	3,1 2,9–4,1	2,2–6,0
ЛПВП, ммоль/л	0,4* 0,3–0,5	0,2–0,6	0,5* 0,4–0,8	0,3–0,9	1,1 0,9–1,2	0,9–1,5	1,3 1,1–1,4	1,0–1,7
ЛПНП, ммоль/л	4,2* 4,1–4,5	3,5–5,6	3,0* 2,5–3,1	2,1–3,4	2,9 2,7–3,2	2,5–3,5	3,1 2,9–3,5	2,6–3,9
ЭЗВД ПА, %	4,9* 4,2–5,4	0,0–6,5	9,7* 9,4–10,2	8,3–10,9	9,8 9,5–10,1	9,0–10,9	10,9 10,6–11,1	9,7–11,4
СРПН	3,0* 2,5–3,0	1,0–4,0	3,0* 2,0–3,0	1,0–4,0	1,6 1,0–2,0	0,6–2,0	1,0 1,0–2,0	0,0–2,0
ОНИС зубного налета	1,6* 1,4–1,8	0,0–2,4	1,5* 1,3–2,2	0,4–2,6	1,5* 1,3–2,3	0,3–2,6	1,1 0,5–1,5	0,3–2,7
ОНИС зубного камня	1,3 1,0–1,5	0,1–2,5	1,4 1,1–1,5	0,3–2,7	1,4 0,7–1,5	0,3–2,6	1,4 0,5–1,5	0,1–2,3
PBI	3,0* 2,0–3,0	0,0–6,0	3,0 2,0–3,0*	0,0–4,0	3,0* 2,0–3,0	0,0–3,6	2,0 1,6–2,0	0,0–2,5
PDI	7,5* 7,3–7,7	7,0–7,9	7,4* 7,3–7,5	7,0–7,6	7,5* 7,4–7,6	7,0–7,8	7,2 7,1–7,3	7,0–7,3
Количество отсутствующих зубов	9 7–12	2–15	12 12–14	7–14	11 7–13	4–14	11 7–12	3–14

Примечание. * — статистически достоверно значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Распространенность и интенсивность кариеса зубов у всех пациентов соответствовали среднему уровню (индекса КПУ) [13]. Разница между значениями CPITN для I и II группы была незначительной, но они были статистически значимо больше, чем в контрольной группе. Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта у больных III группы за счет плановой предоперационной подготовки был ниже, чем у пациентов I—II группы.

Медиана индекса состояния гигиены полости рта (ОHI-s зубного налета), но не ОHI-s зубного камня в I—III группе была статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов контрольной группы.

Медианные значения РВИ у пациентов I—III и контрольной группы составили 3,0 и 2,0 соответственно. Средний PDI у пациентов I группы равнялся 7,5, II группы — 7,4, III группы — 7,5, контрольной группы — 7,2. Разница этих двух показателей у больных ССЗ по сравнению с контрольной группой статистически значима ($p < 0,05$).

Не обнаружено статистически значимой разницы между количеством отсутствующих зубов у пациентов с ССЗ и контрольной группы. Это может свидетельствовать о том, что пациенты всех групп могут находиться в группе риска, так как некоторые авторы считают, что люди без ≥ 10 зубов подвержены большему риску развития инфаркта миокарда [23, 24].

Таким образом, мы выявили статистически достоверную разницу между основными средними стоматологическими показателями у пациентов с ССЗ по сравнению с пациентами с ХП без заболеваний ССС. Тем не менее они находились в пределах показателей, характерных для генерализованного ХП средней степени.

В настоящее время считается, что необходимость применения антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов для лечения инфаркта миокарда всегда сочетается с риском развития опасного для жизни кровотечения либо повторного инфаркта миокарда. Однако в нескольких клинических исследованиях и при экспериментально индуцированном пародонтите утверждалось, что подобные препараты не оказывают отрицательного действия на ткани пародонта [25, 26].

Ранее было показано, что у пациентов с потерей прикрепления ≥ 3 мм риск ОИМ составлял 4,0 ($p = 0,0001$), а индекс PDI у пациентов с ОИМ значительно выше, чем у пациентов с ХП без ССЗ [27]. Если использовать больше показателей состояния тканей пародонта, сила корреляции возрастает. Установлена нелинейная положительная корреляция даже между незначительной (10—20%) потерей костной массы и ССЗ [27].

Воспалительные заболевания тканей пародонта могут негативно влиять на функции эндотелия напрямую и опосредованно. Дисфункция эндотелия, оцениваемая методом эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, была наибольшей у больных пародонтитом тяжелой степени [27, 28].

В нашем исследовании наиболее близкие к норме величины ЭЗВД ПА были у пациентов контрольной группы, без сердечно-сосудистой патологии, — 10,9%; ниже у больных III группы — 9,8%. Но даже эти значения были статистически значимо ниже, чем у практически здоровых людей без заболеваний пародонта и ССЗ (12,3%) [29]. Также статистически достоверно значимо ниже они были у больных II группы (9,7%), а у больных I группы (4,9%) — в 2,4 раза ниже нормы ($p < 0,05$).

С помощью молекулярно-генетических методов исследований мы определили содержание пародонтопатогенных видов бактерий *F. alocis*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* и *T. denticola* в содержимом субгингивальной биопленки (пародонтальных карманов) у всех пациентов (табл. 3).

F. alocis идентифицировали у 41 (68%) больного I группы, 40 (67%) человек II группы, 37 (62%) больных III группы и 26 (43%) человек контрольной группы, т.е. у больных с ССЗ статистически достоверно в 1,4—1,6 раза чаще, чем у больных только ХП ($\chi^2 = 7,6$, $\eta = 3$, $p = 0,027$).

P. gingivalis выявили у 42 (70%) больных I группы, 39 (65%) пациентов II группы, 33 (55%) больных III группы и 20 (33%) человек контрольной группы, т.е. у больных с ССЗ статистически достоверно в 1,7—2,1 раза чаще, чем без них ($\chi^2 = 7,2$, $\eta = 3$, $p = 0,002$).

Статистически достоверно значимая разница в частоте определения *A. actinomycetemcomitans*: у 25 (42%) больных I группы, 27 (45%) больных II группы, и 21 (35%) больного III группы и 19 (32%) больных ХП без ССЗ не выявлена ($\chi^2 = 2,13$, $\eta = 3$, $p = 0,345$).

Маркеры *T. forsythia* выявлены с высокой частотой (от 55 до 60%), но разница между группами не была статистически достоверна ($\chi^2 = 2,13$, $\eta = 3$, $p = 0,359$).

Отличия в частоте выявления ДНК *T. denticola* (33—60%) также не были статистически достоверными ($\chi^2 = 3,38$, $\eta = 3$, $p = 0,185$). Однако *P. intermedia* выявили у 40% больных контрольной группы и только у 15% больных I и II группы, немного чаще у пациентов III группы — 23% ($\chi^2 = 94,3$, $\eta = 3$, $p = 0,003$).

Анализ частоты выявления ассоциаций исследуемых видов бактерий в пародонтальных карманах

Таблица 3. Частота выявления пародонтопатогенных бактерий в субгингивальной биопленке

Table 3. The frequency of detection of periodontal pathogens in the subgingival biofilm

Микроорганизм	I группа		II группа		III группа		IV группа		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
<i>F. alocis</i>	41	68*	40	67*	37	62	26	43	0,027
<i>P. gingivalis</i>	42	70*	39	65*	33	55	20	33	0,002
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	25	42	27	45	21	35	19	32	0,345
<i>P. intermedia</i>	9	15*	9	15*	12	23	24	40	0,003
<i>T. forsythia</i>	33	55	31	52	36	60	36	60	0,359
<i>T. denticola</i>	36	60*	24	40*	31	52	29	33	0,185

Примечание: * — статистически значимо достоверная разница, p — уровень значимости.

Таблица 4. Частота выявления ассоциаций пародонтопатогенных бактерий в субгингивальной биопленке

Table 4. The frequency of detection of associations of periodontal pathogens in subgingival biofilm

Количество видов бактерий в ассоциации	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	0	0	2	3	0	0	2	3
1	8	13	9	15	5	8	6	10
2	11	18	12	20	11	18	16	27
3	22	37	14	23	26	43	24	40
4	10	17	19	32	16	27	6	10
5	6	10	3	5	2	3	4	7
6	3	5	1	2	0	0	1	2

показал, что ДНК пародонтопатогенов выявлена у всех пациентов I и III групп, по 2 человека II и IV группы их не имели. Один вид микробов встречался у 8–10% пациентов. Чаще всего мы определяли 2–3 вида микробов в ассоциации, реже всего — 6 видов. Таким образом, частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий в ассоциациях между группами практически не отличалась (табл. 4).

Один вид пародонтопатогенов (*F. alocis*, *P. gingivalis* или *A. actinomycetemcomitans*) имели от 5 до 9 человек в каждой группе. Так как *F. alocis* обладают свойствами, обеспечивающими способность к формированию ассоциаций с ключевым патогеном *P. gingivalis* и другими возбудителями пародонтита [9], и, по мнению О.О. Янушевича и соавт. (2022), могут быть использованы для дифференцированной диагностики ХП со средней (степени В) и быстрой скоростью (степени С) прогрессирования [29], мы оценили совместную встречаемость *F. alocis* и *P. gingivalis*. Ассоциация этих двух микробов у пациентов контрольной группы не выявлена, но в комбинации с другими пародонтопатогенами была обнаружена у 13 (22%) человек. Во II группе она была определена в 3% случаев и в 32% случаев в ассоциации из 3–6 видов бактерий — всего 35% пациентов. В I группе *F. alocis* вместе с *P. gingivalis* выявлены у 7% пациентов, совместно с другими пародонтопатогенами — у 37% пациентов, а всего у 43% пациентов, статистически достоверно значимо чаще, чем у больных

Таблица 5. Частота выявления *F. alocis*, *P. gingivalis* и их ассоциаций в субгингивальной биопленке

Table 5. The frequency of detection of *F. alocis*, *P. gingivalis* and their associations in the subgingival biofilm

Количество видов бактерий в ассоциации	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>F. alocis</i> , или <i>P. gingivalis</i> , или <i>A. actinomycetemcomitans</i>	8	13	9	15	5	8	6	10
<i>F. alocis</i> и <i>P. gingivalis</i>	4	7	2	3	6	10	0	0
<i>F. alocis</i> , <i>P. gingivalis</i> и другие пародонтопатогены	22	37	19	32	17	28	13	22
<i>P. gingivalis</i> и другие пародонтопатогены	13	22	14	23	9	15	10	17
<i>F. alocis</i> и другие пародонтопатогены	13	22	16	27	13	22	6	10

ХП без ССЗ ($p=0,035$). У 10% больных III группы определены только *F. alocis* и *P. gingivalis*, у 28% — их ассоциации с другими видами микробов, всего у 23 (22%) больных, также статистически достоверно чаще, чем у больных контрольной группы. Следует отметить, что еще 13 (22%) — 16 (27%) пациентов имели *F. alocis* в ассоциации с другими пародонтопатогенами, а 9 (15%) — 14 (23%) — *P. gingivalis* в ассоциации с 3–5 видами бактерий (табл. 5).

Таким образом, бактериальная нагрузка в содержимом субгингивальной биопленки (пародонтальных карманов) у пациентов I и II группы была приблизительно одинаковой. Вместе с тем у больных ССЗ чаще выявляли ДНК пародонтопатогенов *P. gingivalis* и *F. alocis*, которые могут синергично проявлять свои вирулентные свойства. При этом отношение рисков наличия *F. alocis* и *P. gingivalis* у больных I группы равно 2,76 (95% ДИ 1,24–6,15; $p<0,05$); III группы — 2,25 (95% ДИ 1,00–5,03; $p<0,05$); II группы — 1,95 (95% ДИ 0,86–4,38; $p>0,05$).

Полученные нами данные о более высокой частоте выявления *P. gingivalis* в субгингивальной биопленке у больных I и II группы по сравнению с контрольной группой соответствуют результатам других авторов [30, 31]. Так, некоторые авторы считают, что *P. gingivalis* является предиктором ОИМ, причем относительный риск заболевания равен 13,6 (95% ДИ 3,1–59,8; $p=0,0005$) даже после коррекции на наличие других факторов риска ОИМ (возраст, пол, курение, индекс массы тела, уровни холестерина, ЛПВП) [32]. У больных ОИМ в пародонтальных карманах частота выявления *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* или *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *T. forsythia* была значительно выше, чем у людей без ССЗ. Наличие *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* у больных пародонтитом ассоциировано с повышенными уровнями С-реактивного белка и сильными повреждениями пародонта. Эти микробы могут оказывать влияние на течение ССЗ и могут являться промежуточным звеном данных процессов [33].

Предполагается, что адаптивный иммунитет усиливает воспалительный ответ в атеромах, а это, в свою очередь, может приводить к их разрыву. Антитела, продуцируемые против бактерий зубного налета, могут вызывать провоспалительное действие, перекрестно реагируя с эндотелиальными клетками и модифицированными ЛПНП, увеличивая включение липидов в клетки сосудистой стенки. Часть антител, как и цитокины воспаления, могут индуцировать ответ Th1-типа в атеромах, активируя макрофаги и увеличивая воспаление. Уровень антител IgG против *P. gingivalis* связаны как с инфарктом миокарда, так и состоянием полости рта, поэтому, возможно, *P. gingivalis* может быть связующим звеном между здоровьем полости рта и ССЗ [6, 9, 34].

Анализ Спирмена позволил выявить корреляции между распространенностью наиболее интересных для нас пародонтопатогенных бактерий *F. alocis*, *P. gingivalis* и их ассоциаций с клиническими

и микробными показателями (табл. 6). Выявлены умеренные статистически значимые связи ($p < 0,05$) между частотой встречаемости *F. alocis*, *P. gingivalis*, их ассоциаций и наличием ССЗ, табакокурением, артериальной гипертензией, содержанием ЛПНП, показателем эндотелиальной дисфункции, СРITN, РВИ, ассоциаций с *A. actinomycetemcomitans* и общим содержанием пародонтопатогенных бактерий у больных ОИМ. Те же тенденции, но более слабые, наблюдались и у пациентов II и III групп. Однако у них были умеренные ассоциации количества отсутствующих зубов с наличием *F. alocis*, *P. gingivalis* и их ассоциаций.

Это может свидетельствовать о более глубоких дисбиотических нарушениях в полости рта у больных с ССЗ по сравнению с больными ХП. Дисбиоз сопровождается не только ухудшением состояния тканей пародонта, но и уровнями содержания липидов периферической крови и эндотелиальной дисфункции, особенно у курящих людей, несмотря на догоспитальное применение статинов и других препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление молекулярных маркеров ключевых пародонтопатогенных видов в биопленке пародонта можно рассматривать как индикатор ОИМ, так как частота выявления *F. alocis* и *P. gingivalis* в поддесневой биопленке больных с сердечно-сосудистой недостаточностью, как в ранние сроки заболевания ОИМ, у пациентов с кардиоваскулярной патологией, имеющих показания к реваскуляризации миокарда, так и у амбулаторных больных с СН с сопутствующим ХП статистически достоверно выше, чем у пациентов с ХП без ССЗ.

Постоянное обнаружение в пародонтальных карманах пациентов *F. alocis* и *P. gingivalis* свидетельствует о риске развития острых и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы атеросклеротического происхождения.

F. alocis может служить дополнительной мишенью для разработки новых терапевтических подходов для профилактики и лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта у больных с коморбидной патологией.

Таблица 6. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) ассоциаций *F. alocis*, *P. gingivalis* и других пародонтопатогенов с клиническими показателями при $p < 0,05$

Table 6. Spearman's rank correlation coefficient (ρ) of associations of *F. alocis*, *P. gingivalis* and other periodontal pathogens with clinical indicators ($p < 0,05$)

Показатель	I группа (острый инфаркт миокарда)			II группа (стенокардия)			III группа (ИБС с признаками постинфарктного кардиосклероза)		
	<i>F. alocis</i>	<i>P. gingivalis</i>	<i>F. alocis</i> + <i>P. gingivalis</i>	<i>F. alocis</i>	<i>P. gingivalis</i>	<i>F. alocis</i> + <i>P. gingivalis</i>	<i>F. alocis</i>	<i>P. gingivalis</i>	<i>F. alocis</i> + <i>P. gingivalis</i>
Диагноз	0,32	0,27	0,46	0,29	0,23	0,39	0,28	0,31	0,38
Курение	0,35	0,35	0,54	0,52	—	0,48	—	—	—
Артериальная гипертензия	—	0,28	0,39	—	—	—	0,23	0,39	0,40
Гиперлипидемия	0,39	0,35	0,43	0,30	—	—	0,26	0,28	0,32
Общий холестерин	0,44	0,37	0,47	0,25	—	0,26	0,25	—	0,46
Липопротеины высокой плотности	0,27	0,28	0,35	—	—	—	0,24	0,27	0,24
Липопротеины низкой плотности	0,29	0,27	0,44	—	—	0,24	0,27	0,33	0,34
Эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии	0,31	0,41	0,47	—	—	—	0,29	0,38	0,41
СРITN	0,30	0,30	0,37	0,41	0,27	0,35	0,38	0,40	0,47
ОНИ-S (налет)	—	—	0,26	0,25	-0,23	0,26	0,23	0,29	0,33
РВИ	0,31	0,34	0,38	0,24	0,30	0,40	0,34	0,28	0,39
PDI	0,34	0,35	0,48	0,29	0,34	0,40	0,33	0,30	0,35
Отсутствие зубов	—	—	0,34	0,29	0,29	0,32	—	—	—
<i>F. alocis</i>		0,57	0,59		0,46	0,56		0,46	0,46
<i>P. gingivalis</i>	0,57		0,59	0,46		0,56	0,46		0,46
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	0,50	0,29	0,38	0,24	0,24	0,26	0,25	0,39	0,34
<i>P. intermedia</i>	-0,30	—	-0,32	—	—	-0,04	-0,24	0,23	0,24
<i>T. forsythia</i>	0,26	—	0,33	—	—	0,40	0,35	0,34	0,35
<i>T. denticola</i>	—	0,39	—	—	—	—	—	0,33	0,38
Общее количество видов микробов	0,51	0,53	0,49	0,48	0,51	0,53	0,47	0,53	0,53

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 27.08.2023 **Принята в печать:** 21.11.2023

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 27.08.2023

Accepted: 21.11.2023

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kato-Kogoe N., Kamiya K., Sakaguchi S., Omori M., Komori E., Kudo A., Nakamura S., Nakano T., Ueno T., Tamaki J., Hoshiga M. Salivary microbiota associated with peripheral microvascular endothelial dysfunction. — *J Atheroscler Thromb.* — 2023; 30 (7): 820—833. [PMID: 36130883](#)
2. Dietrich T., Webb I., Stenhouse L., Pattni A., Ready D., Wanyonyi K.L., White S., Gallagher J.E. Evidence summary: the relationship between oral and cardiovascular disease. — *Br Dent J.* — 2017; 222 (5): 381—385. [PMID: 28281612](#)
3. Алшибая М.М., Витович М.В., Николаева Е.Н., Царев В.Н. Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротических бляшках у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием. — *Атеросклероз и дислипидемии.* — 2019; 4 (37): 64—68. [Alshibaya M.M., Vitovich M.V., Nikolaeva E.N., Tsarev V.N. A parodontopathogenic microflora in atherosclerotic plaque in patient with cardiovascular disease. — *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* — 2019; 4 (37): 64—68 (In Russian)]. [eLibrary ID: 41357520](#)
4. Liccardo D., Cannavo A., Spagnuolo G., Ferrara N., Cittadini A., Rengo C., Rengo G. Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. — *Int J Mol Sci.* — 2019; 20 (6): 1414. [PMID: 30897827](#)
5. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Витович М.В., Митерева М.И., Подпорин М.С. Биопленкообразующие бактерии в атеросклеротических бляшках у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническим пародонтитом. — *Клиническая стоматология.* — 2020; 2 (94): 40—45. [Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Vitovich M.V., Miterева M.I., Podporin M.S. Biofilm-forming bacteria in atherosclerotic plaques in patients with cardiovascular diseases and chronic periodontitis. — *Clinical Dentistry (Russia).* — 2020; 2 (94): 40—45 (In Russian)]. [eLibrary ID: 43125603](#)
6. Joshi C., Bapat R., Anderson W., Dawson D., Hijazi K., Cherukara G. Detection of periodontal microorganisms in coronary atheromatous plaque specimens of myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. — *Trends Cardiovasc Med.* — 2021; 31 (1): 69—82. [PMID: 31983534](#)
7. Ziganshina E.E., Sharifullina D.M., Lozhkin A.P., Khayrullin R.N., Ignatyev I.M., Ziganshin A.M. Bacterial Communities Associated with Atherosclerotic Plaques from Russian Individuals with Atherosclerosis. — *PLoS One.* — 2016; 11 (10): e0164836. [PMID: 27736997](#)
8. Hajshengallis G., Lamont R.J. Polymicrobial communities in periodontal disease: Their quasi-organismal nature and dialogue with the host. — *Periodontol 2000.* — 2021; 86 (1): 210—230. [PMID: 33690950](#)
9. Балмасова И.П., Царев В.Н., Янушевич О.О., Маев И.В., Мкртумян А.М., Арутюнов С.Д. Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов. — М.: Практическая медицина, 2021. — 264 с. [Balmasova I.P., Tsarev V.N., Yanushevich O.O., Maev I.V., Mkrtyunyan A.M., Arutyunov S.D. Periodontal microecology. The relationship of local and systemic effects. — Moscow: Practical medicine, 2021. — 264 p. (In Russian)]
10. Edmisson J.S., Tian S., Armstrong C.L., Vashishta A., Klaes C.K., Miralda I., Jimenez-Flores E., Le J., Wang Q., Lamont R.J., Uriarte S.M. Filifactor alocis modulates human neutrophil antimicrobial functional responses. — *Cell Microbiol.* — 2018; 20 (6): e12829. [PMID: 29377528](#)
11. Tonelli A., Lumngwena E.N., Ntusi N.A.B. The oral microbiome in the pathophysiology of cardiovascular disease. — *Nat Rev Cardiol.* — 2023; 20 (6): 386—403. [PMID: 36624275](#)
12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D., Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). — *J Am Coll Cardiol.* — 2018; 72 (18): 2231—2264. [PMID: 30153967](#)
13. Кузьмина Э.М., Янушевич О.О., Кузьмина И.Н. Стоматологическая заболеваемость населения России. Эпидемиологическое стоматологическое обследование населения России. — М.: МГМСУ, 2019. — 304 с. [Kuzmina E.M., Yanushevich O.O., Kuzmina I.N. Dental morbidity in the Russian population. Epidemiological dental examination of the population of Russia. — Moscow: Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2019. — 304 p. (In Russian)]
14. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M.A., Deanfield J., Drexler H., Gerhard-Herman M., Herrington D., Vallance P., Vita J., Vogel R., International Brachial Artery Reactivity Task Force Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. — *J Am Coll Cardiol.* — 2002; 39 (2): 257—65. [PMID: 11788217](#)
15. Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Вилков В.Г., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Викторова И.А., Редько А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. — *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* — 2022; 4: 366—375. [Shalnova S.A., Metelskaya V.A., Kutsenko V.A., Yarovaia E.B., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Svinin G.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Evstifeeva S.E., Vilkov V.G., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Efanov A.Yu., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Duplyakov D.V., Libis R.A., Viktorova I.A., Redko A.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V.,

- Drapkina O.M. Non-high density lipoprotein cholesterol: A modern benchmark for assessing lipid metabolism disorders. — *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. — 2022; 4: 366—375 (In Russian). [eLibrary ID: 49382921](#)
16. Янушевич О.О., Царев В.Н., Балмасова И.П., Николаева Е.Н., Царева Т.В., Подпорин М.С., Ипполитов Е.В. Первый опыт применения отечественного диагностического набора генетических праймеров для выявления нового пародонтопатогена *Filifactor alocis* и его ассоциации с *Porphyromonas gingivalis*. — *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2022; 12: 744—748
[Yanushevich O.O., Tsarev V.N., Balmasova I.P., Nikolaeva E.N., Tsareva T.V., Podporin M.S., Ippolitov E.V. The first experience of using a domestic diagnostic set of genetic primers to identify a new periodontal pathogen *Filifactor alocis* and its association with *Porphyromonas gingivalis*. — *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. — 2022; 12: 744—748 (In Russian)]. [eLibrary ID: 49997611](#)
17. Rahman B., Al-Marzooq F., Saad H., Benzina D., Al Kawas S. Dysbiosis of the subgingival microbiome and relation to periodontal disease in association with obesity and overweight. — *Nutrients*. — 2023; 15 (4): 826. [PMID: 36839184](#)
18. Koshy B.S., Mahendra J. The Association between periodontal status, serum lipid levels, lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in chronic periodontitis subjects and healthy controls. — *J Clin Diagn Res*. — 2017; 11 (9): ZC17—ZC21. [PMID: 29207826](#)
19. Isola G., Polizzi A., Santonocito S., Alibrandi A., Ferlito S. Expression of salivary and serum malondialdehyde and lipid profile of patients with periodontitis and coronary heart disease. — *Int J Mol Sci*. — 2019; 20 (23): 6061. [PMID: 31805680](#)
20. Fu Y.W., Li X.X., Xu H.Z., Gong Y.Q., Yang Y. Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. — *Clin Oral Investig*. — 2016; 20 (6): 1263—9. [PMID: 26434651](#)
21. Choi Y.H., Kosaka T., Ojima M., Sekine S., Kokubo Y., Watanabe M., Miyamoto Y., Ono T., Amano A. Relationship between the burden of major periodontal bacteria and serum lipid profile in a cross-sectional Japanese study. — *BMC Oral Health*. — 2018; 18 (1): 77. [PMID: 29728099](#)
22. Makkar H., Reynolds M.A., Wadhawan A., Dagdag A., Merchant A.T., Postolache T.T. Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: Exploring the role of inflammation and mental health. — *Pteridines*. — 2018; 29 (1): 124—163. [PMID: 30705520](#)
23. Gao S., Tian J., Li Y., Liu T., Li R., Yang L., Xing Z. Periodontitis and number of teeth in the risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis. — *Med Sci Monit*. — 2021; 27: e930112. [PMID: 34421117](#)
24. Vedin O., Hagström E., Östlund O., Avezum A., Budaj A., Flather M.D., Harrington R.A., Koenig W., Soffer J., Siegbahn A., Steg P.G., Stewart R.A.H., Wallentin L., White H.D., Held C., STABILITY Investigators Associations between tooth loss and prognostic biomarkers and the risk for cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. — *Int J Cardiol*. — 2017; 245: 271—276. [PMID: 28735759](#)
25. Shiloah J., Bland P.S., Scarbecz M., Patters M.R., Stein S.H., Tip-ton D.A. The effect of long-term aspirin intake on the outcome of non-surgical periodontal therapy in smokers: a double-blind, randomized pilot study. — *J Periodontol Res*. — 2014; 49 (1): 102—9. [PMID: 23594239](#)
26. Felix J., Chaban P., Ouanounou A. Dental management of patients undergoing antithrombotic therapy. — *J Can Dent Assoc*. — 2020; 86: k17. [PMID: 33326372](#)
27. Ruquet M., Maille G., Tavitian P., Tardivo D., Hüb O., Bonfil J.J. Alveolar bone loss and ageing: possible association with coronary heart diseases and/or severe vascular diseases. — *Gerodontology*. — 2016; 33 (3): 356—62. [PMID: 25395062](#)
28. Saffi M.A., Furtado M.V., Polanczyk C.A., Montenegro M.M., Ribeiro I.W., Kampits C., Haas A.N., Rösing C.K., Rabelo-Silva E.R. Relationship between vascular endothelium and periodontal disease in atherosclerotic lesions: Review article. — *World J Cardiol*. — 2015; 7 (1): 26—30. [PMID: 25632316](#)
29. Янушевич О.О., Царев В.Н., Николаева Е.Н., Балмасова И.П., Ипполитов Е.В., Царева Т.В., Подпорин М.С., Пономарева А.Г. Первый отечественный опыт выявления ассоциации анаэробных бактерий *Filifactor alocis* и *Porphyromonas gingivalis* молекулярно-биологическими методами при заболеваниях пародонта и коморбидной патологии (сравнительное исследование). — *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2022; 6: 437—446
[Yanushevich O.O., Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Balmasova I.P., Ippolitov E.V., Tsareva T.V., Podporin M.S., Ponomareva A.G. The first domestic experience of detecting the association of anaerobic bacteria *Filifactor alocis* and *Porphyromonas gingivalis* by molecular biological methods in periodontal diseases and comorbid pathology (comparative research). — *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. — 2022; 6: 437—446 (In Russian)]. [eLibrary ID: 50359379](#)
30. Грудянов А.И., Авраимова Т.В. Изучение взаимосвязи между пародонтальным статусом и кардиоваскулярной системой согласно клиническим и лабораторным данным. — *Актуальные проблемы медицины и биологии*. — 2019; 1: 9—12.
[Grudyanov A.I., Avraamova T.V. Studying the relationship between the periodontal status and cardiovascular system according to the clinical and laboratory data. — *Actual Problems of Medicine and Biology*. — 2019; 1: 9—12 (In Russian)]. [eLibrary ID: 41412055](#)
31. Curia M.C., Pignatelli P., et al. Oral *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* abundance in subjects in primary and secondary cardiovascular prevention, with or without heterozygous familial hypercholesterolemia. — *Biomedicine*. — 2022; 10 (9): 2144. [PMID: 36140246](#)
32. Wu Y., Wang Y., Du L., Wang K., Wang S., Li G. The link between different infection forms of *Porphyromonas gingivalis* and acute myocardial infarction: a cross-sectional study. — *BMC Oral Health*. — 2023; 23 (1): 63. [PMID: 36732711](#)
33. Bui F.Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D.M. Association between periodontal pathogens and systemic disease. — *Biomed J*. — 2019; 42 (1): 27—35. [PMID: 30987702](#)
34. Piccioni A., Niccolai E., Rozzi G., Spaziani G., Zanza C., Candelli M., Covino M., Gasbarrini A., Franceschi F., Amedei A. Familial hypercholesterolemia and acute coronary syndromes: The microbiota-immunity axis in the new diagnostic and prognostic frontiers. — *Pathogens*. — 2023; 12 (4): 627. [PMID: 37111513](#)