



Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени

Трухан Д. И.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (улица Ленина, д. 12, г. Омск, 644043, Россия)

Для цитирования: Трухан Д. И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3): 14–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24

✉ Для переписки:

Трухан Дмитрий

Иванович

dmitry_trukhan

@mail.ru

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней

Резюме

Среди стоматологической патологии заболевания пародонта занимают после кариеса 2-е место по распространенности. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в общей популяции в мире достигает 33,0% и выявляется во всех возрастных категориях. Наличие общих факторов риска предполагает опосредованное взаимовлияние пародонтита и НАЖБП, но актуален вопрос о возможности непосредственного взаимодействия без участия «посредников».

В рамках обзора рассмотрены двусторонние связи между патологиями пародонта и НАЖБП. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что пародонтопатические бактерии, особенно *Porphyromonas gingivalis*, коррелируют с развитием НАЖБП. *P. gingivalis* был обнаружен в печени, и было показано, что ЛПС этой бактерии участвует в прогрессировании НАЖБП, что указывает на возможную прямую роль *P. gingivalis* в НАЖБП. Кроме этого, *P. gingivalis* вызывает нарушение микробиоценоза кишечника, что способствует прогрессированию НАЖБП. Возможны два пути, связывающие полость рта и печень — гематогенная и энтеральная диффузия гепатотоксических компонентов.

Формирующаяся концепция изменения микробиоты полости рта, связанной с пародонтитом, тесно связана с ролью оси рот-кишечник-печень в патогенезе НАЖБП, основанной на тесной взаимосвязи между кишечником и печенью, связанными энтерогепатическим кровообращением.

EDN: AMMEOZ



Ключевые слова: болезни пародонта, пародонтит, неалкогольная жировая болезнь печени, коморбидность, пародонтопатические бактерии, микробиоценоз кишечника, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, ось рот-кишечник-печень

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease

D. I. Trukhan

Omsk state medical university, (12, Lenin Street, Omsk city, 644043, Russia)

For citation: Trukhan D. I. Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 14–24. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24

✉ *Corresponding author:*

Dmitry I. Trukhan
dmitry_trukhan
@mail.ru

Dmitry I. Trukhan, MD, PhD, professor of the Chair of Polyclinic therapy and internal diseases; ORCID: 0000–0002–1597–1876

Summary

Among dental pathologies, periodontal diseases occupy the 2nd place in prevalence after caries. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the general population in the world reaches 33.0% and is detected in all age categories. The presence of common risk factors suggests an indirect interaction between periodontitis and NAFLD, but the question of the possibility of direct interaction without the participation of “intermediaries” is relevant.

The review examines the bidirectional relationship between periodontal pathology and NAFLD. The results of experimental and clinical studies indicate that periodontal bacteria, especially *Porphyromonas gingivalis*, correlate with the development of NAFLD. *P. gingivalis* has been detected in the liver, and LPS from this bacterium has been shown to be involved in the progression of NAFLD, suggesting a possible direct role of *P. gingivalis* in NAFLD. In addition, *P. gingivalis* causes disruption of the intestinal microbiocenosis, which contributes to the progression of NAFLD. There are two possible routes connecting the oral cavity and the liver — hematogenous and enteral diffusion of hepatotoxic components.

The emerging concept of changes in the oral microbiota associated with periodontitis is closely related to the role of the mouth-gut-liver axis in the pathogenesis of NAFLD, based on the close relationship between the gut and liver connected by the enterohepatic circulation.

Keywords: periodontal diseases, periodontitis, non-alcoholic fatty liver disease, comorbidity, periodontal bacteria, intestinal microbial community, hyperperithelial permeability syndrome, mouth-gut-liver axis

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

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения заболеваниями полости рта страдает почти 3,5 млрд человек [2]. Среди стоматологической патологии хронические воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит) занимают после кариеса 2-е место по распространенности. Признаки хронического воспаления десен отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно 50% населения США [3]. Американская академия пародонтологии рассматривает пародонтит как воспалительное заболевание бактериального происхождения [4].

Пародонтит, часто ошибочно воспринимается исключительно как стоматологическое заболевание, является хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением

и эндотелиальной дисфункцией [5]. Пародонтит является фактором риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что соответственно может влиять на другие органы и системы организма [6, 7, 8].

В качестве вероятной биологической связи с повышенным сердечно-сосудистым риском рассматривается системное воспаление низкой (слабой) степени (низкосортное, низкоуровневое системное воспаление) [9, 10].

Согласно представлениям последних лет, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает два различных патологических состояния с различными прогнозами: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), последний может сопровождаться развитием фиброза. Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире колеблется в пределах 6,3–33,0%, выявляется во всех возрастных категориях, но значительно чаще у лиц с ожирением (до 62–93%) [11].

Общие факторы риска

Коморбидность при НАЖБП обусловлена множественными метаболическими нарушениями, такими, как: инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД) 2-го типа, висцеральное ожирение, и пр. [12, 13, 14]. И для пародонтита (болезней пародонта) в многочисленных эпидемиологических и клинических исследованиях продемонстрирована тесная двунаправленная связь с МС и его компонентами абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью, гипергликемией, СД, дислипидемией, АГ, что рассмотрено в наших предыдущих обзорах [15–19].

В последние годы получены новые данные, подтверждающие наличие связи МС и болезней пародонта. В мета-анализе и систематическом обзоре [20], в котором проанализированы данные 52504 пациентов, связь МС и пародонтита ассоциирована с отношением шансов (ОШ) 1,38 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,26–1,51; $I^2 = 92,7\%$; $P < 0,001$). В более позднем мета-анализе [21], включавшем 52 исследования с общим числом участников 140434 человек, отмечена связь между патологией пародонта и МС (ОШ 1,27–1,90). Наблюдался градиент доза-реакция между количеством компонентов МС и патологией пародонта с постепенным увеличением величины эффекта для 1 компонента (ОШ 1,14), 2-х (ОШ 1,52), 3-х или более (ОШ 1,79) и 4 или 5 компонентов (ОШ 2,02).

В мета-анализе китайских ученых [22] оценивалась связь между пародонтитом и МС – объединенные исходное и скорректированное ОШ составили соответственно 1,99 (95% ДИ 1,75–2,25) и 1,46 (95% ДИ 1,31–1,61). Анализ подгрупп показал устойчивую связь, стратифицированную либо методом диагностики, либо страной, в которой проводились исследования. Совокупное ОШ составило 1,68 (95% ДИ 1,41–2,00) для Японии, 1,75 (95% ДИ: 1,31–2,34) для США, 1,81 (95% ДИ 1,35–2,42) для Южной Кореи и 2,29 (95% ДИ 1,53–3,41) для Китая.

Тесные взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта хорошо известны и основаны на многочисленных исследованиях 90-х годов прошлого века, позволяющих рассматривать пародонтит в качестве одного из основных осложнений СД [23, 24, 25]. В систематическом обзоре [26], в который было включено 53 обсервационных исследования, авторы отмечают, что существует очевидная двунаправленная связь между СД 2 типа и пародонтитом. Скорректированная распространенность СД 2 была достоверно выше у пациентов с пародонтитом (ОШ 4,04, $P = 0,000$) и наоборот (ОШ 1,58, $P = 0,000$). СД 2 может повышать риск развития пародонтита на 34% ($P = 0,002$).

Ассоциация пародонтита и гиперлипидемии также получила подтверждения в последних мета-анализах [27, 28].

Греческие кардиологи [29] отметили в формировании ассоциации между пародонтитом и АГ

значение системной генерализации местного воспаления полости рта, роли иммунного ответа хозяина, прямого микробного воздействия на сосудистую систему и изменение функции эндотелия, и предложили термин стоматологическая гипертензия (dental hypertension). В 2021 году эксперты итальянского общества артериальной гипертензии (SIIA) и итальянского общества пародонтологии и имплантологии (SIdP) опубликовали совместный отчет о взаимосвязи между АГ и пародонтитом [30, 31].

Австралийские стоматологи рекомендуют при выявлении у пациента патологии пародонта направить пациента для общесоматического обследования к интернисту, поскольку большая часть пациентов с пародонтитом имеют СД или нарушенную толерантность к глюкозе, повышение индекса массы тела (ИМТ), АГ и дислипидемию [32]. Американский консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ рекомендует информировать пациентов с умеренным и тяжелым пародонтитом о вероятном повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний и необходимости пройти кардиологическое обследование [33].

Исследователи из США [34] отмечают, что пациенты с мультиморбидностью чаще болели пародонтитом, чем население в целом и лица без мультиморбидности. После включения пародонтита в качестве квалифицирующего условия для диагностики мультиморбидности, распространенность мультиморбидности среди взрослых в США в возрасте 30 лет и старше увеличилась с 54,1% до 65,8% по данным NHANES.

Таким образом, наличие общих факторов риска безусловно предполагает опосредованное взаимодействие пародонтита и НАЖБП, но актуален вопрос о возможности непосредственного взаимодействия без участия «посредников»

В начале XXI века предложена концепция «пародонтальной медицины» в рамках которой рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями [35].

В рамках концепции «пародонтальной медицины» существуют две гипотезы относительно возможности хронической инфекции пародонта способствовать развитию системного воспаления. Первая заключается в том, что изменение микробиоценоза полости рта и воспаление пародонта приводят к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, вызывая циркуляцию медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [36].

Вторая гипотеза (ось рот-кишечник) также затрагивает изменение микробиоценоза полости рта, что может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов (ось рот-кишечник) [37].

Пародонтопатические бактерии

Porphyromonas gingivalis – грамотрицательный оральный анаэроб, участвующий в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина. При этом он использует группу факторов вирулентности, таких как коллагеназа, трипсиноподобные ферменты гингипаина, липополисахариды (ЛПС) и фимбрии, которые вызывают дерегуляцию врожденных иммунных и воспалительных реакций. Особо подчеркивается роль *P. gingivalis* как «ключевого» вида биопленок в организации реакции хозяина [38].

Гипотеза краеугольного патогена утверждает, что некоторые микробные патогены с низкой распространенностью могут организовывать воспалительные заболевания путем ремоделирования обычно доброкачественной микробиоты в дисбиотическую [39].

Ряд экспериментальных исследований продемонстрировали, что пародонтопатические бактерии, прежде всего *P. gingivalis* и ряд других, опосредованно через изменение микробиоценоза кишечника, могут приводить к развитию инсулинорезистентности и непереносимости глюкозы, воспалительных изменений со стороны печени, отложение жира и последующий фиброз [40, 41, 42]. Так в японском исследовании у мышей после перорального введения *P. gingivalis* отмечено увеличение популяции рода *Bacteroides* в кишечнике, что совпало с увеличением резистентности к инсулину и системным воспалением. Авторы считают, нарушения микробиоты кишечника проглоченными бактериями вызывают метаболическую эндотоксемию, приводящую к метаболическим нарушениям [40].

В другом исследовании пероральной введение *P. gingivalis* тоже значительно изменило микробиоту кишечника также с увеличением доли типа *Bacteroidetes*, уменьшением доли типа *Firmicutes* и увеличением уровня эндотоксина в сыворотке [41]. Еще в одном японском экспериментальном исследовании показано, что гипергликемия может способствовать транслокации *P. gingivalis* из полости рта в печень и снижать индуцированный инсулином биосинтез гликогена в печени у мышей [42].

Индуцированный липополисахаридом (ЛПС) *P. gingivalis* пародонтит усиливал экспрессию воспалительных цитокинов (интерлейкин-6, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, активатор рецепторов лиганда NF-κB и колониестимулирующий фактор макрофагов), образование остеокластов и потерю альвеолярной костной массы [43].

Лигатурно-индуцированный пародонтит с инфекцией *P. gingivalis* у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров, не только усугублял резорбцию альвеолярной кости, но также вызывал повышение уровня глюкозы в крови натощак и маркеров повреждения печени, а также системное воспаление [44].

На фоне диеты с высоким содержанием жиров (HFD) в группе *P. gingivalis* (+) отмечалось увеличение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и С-реактивного

белка (СРБ) [45]. Исследование показало, что экспериментальный пародонтит, индуцированный *P. gingivalis*, приводит к прогрессированию НАСГ у крыс с жировой болезнью печени. Повышенные уровни эндотоксина, образующегося в результате инфекции *P. gingivalis*, играют значительную роль в прогрессировании НАСГ.

В японском клинко-экспериментальном исследовании [46] частота обнаружения *P. gingivalis* у пациентов с НАЖБП была значительно выше, чем у пациентов контрольной группы без НАЖБП (46,7% против 21,7%, ОШ 3,16). Кроме того, частота обнаружения *P. gingivalis* у пациентов с НАСГ была заметно выше, чем у пациентов без НАЖБП (52,0%, ОШ 3,91). Большая часть фимбрии *P. gingivalis*, выявленных у больных НАЖБП, относилась к инвазивным генотипам, особенно II типа (50,0%). В экспериментальной части исследования показано [46], что инфекция *P. gingivalis* типа II на модели мышей с НАЖБП ускоряла прогрессирование НАЖБП. Авторы в заключении отмечают, что инфекция высоковирулентным *P. gingivalis* может быть дополнительным фактором риска развития/прогрессирования НАЖБП/НАСГ.

В клинической части другого японского исследования авторы указывают на наличие *P. gingivalis* в ткани печени у пациентов с НАСГ при использовании метода иммуногистохимического окрашивания. Присутствие *P. gingivalis* в печени было связано с выраженным фиброзом печени [47]. В экспериментальной части исследования продемонстрировано, что инфекция *Pg* может играть важную роль в прогрессировании НАСГ посредством активации пути Pg-LPS-TLR2 и активации воспалительных процессов [47].

В экспериментальном исследовании [48] пероральное введение *P. gingivalis* усугубляло гипергликемию натощак и постпрандиальную гипергликемию ($P < 0,05$) со значительным ($P < 0,01$) увеличением резорбции зубной альвеолярной кости. *P. gingivalis*-специфические пептиды были идентифицированы в образцах фекалий после перорального приема *P. gingivalis*. Пероральное введение *P. gingivalis* вызывало изменения микробиоты кишечника, что приводило к нарушениям энтеро-печеночного метаболизма, тем самым усугубляя гипергликемию на модели мышей с ожирением и диабетом 2 типа.

P. gingivalis имеет прямой доступ к системному кровообращению и эндотелию у пациентов с пародонтитом в результате транзитной бактериемии. Инвазия *P. gingivalis* рассматривается как возможный механизм патогенеза заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой системы [49].

Пероральное введение другой пародонтопатической бактерии *Prevotella intermedia* или *P. gingivalis* мышам вызывает изменения кишечного микробиоценоза и усугубляет патологию НАЖБП [50].

Aggregatibacter actinomycetemcomitans часто является при тяжелом пародонтите [51] и связана с агрессивным пародонтитом [52]. В клиническом исследовании [53], установлено, что пародонтопатические бактерии *A. actinomycetemcomitans* также

вливают на НАЖБП, изменяя микробиоту кишечника и метаболизм глюкозы. У пациентов с НАЖБП титры антител против *A. actinomycetemcomitans*

положительно коррелировали с висцеральным жиром, инсулином плазмы натошак и инсулино-резистентностью (индекс HOMA-IR).

Эпидемиологические и клинические исследования

Эти взаимосвязи между пародонтопатическими бактериями и НАЖБП также подтверждаются эпидемиологическими исследованиями, включая перекрестные и когортные исследования.

В финском 13-летнем когортном исследовании [54] риск поражения печени, связанный с заболеваниями пародонта, был повышен среди пациентов с НАЖБП или злоупотребляющими алкоголем на исходном уровне, и составил для пародонтита легкой и средней степени тяжести 2,12 (95% ДИ 0,98–4,58), а для запущенного пародонтита 3,69 (95% ДИ 1,79–7,60).

В японском клиническом исследовании [55] определяли титры антител IgG в сыворотке против фимбрий *P. gingivalis* (fImA) у 200 пациентов с НАЖБП. Была выявлена значительная корреляция между прогрессированием фиброза и титрами антител IgG в сыворотке против фимбрий *P. gingivalis* (fImA) IV типа ($P = 0,0081$). Многофакторный анализ выявил пожилой возраст и *P. gingivalis*-позитивность IV типа как факторы риска прогрессирующего фиброза. В экспериментальной части исследования фиброз и стеатоз были более тяжелыми у мышей на фоне диеты с высоким содержанием жиров (HFD) *P. gingivalis* (+) по сравнению с мышами HFD *P. gingivalis* (–). При анализе метаболома метаболизм жирных кислот был значительно нарушен при HFD в печени мышей, инфицированных *P. gingivalis*. Соотношение мононенасыщенных/насыщенных жирных кислот было значительно выше в группе HFD *P. gingivalis* (+), чем в группе HFD *P. gingivalis* (–) ($P < 0,05$).

В ходе американского исследования [56] состояния здоровья 11914 латиноамериканцев отмечено повышение частоты НАЖБП у пациентов с глубиной зондирующего кармана (ГПД) ≥ 4 мм ($<30\%$ пораженных участков) – относительный риск (ОР) составил 1,19 (95% ДИ 1,03–1,38), а с поражением $\geq 30\%$ участков – ОР 1,39 (95% ДИ 1,02–1,90).

Сходная тенденция была выявлена в немецком исследовании [57]: заболеваемость НАЖБП была повышена у пациентов с $<30\%$ пораженных участков (ОР 1,28, 95% ДИ 0,84–1,95) и у пациентов с $\geq 30\%$ пораженных участков (ОР 1,60, 95% ДИ 1,05–2,43) по сравнению с пациентами без пародонтита.

Японские ученые считают, наличие ГПД ≥ 4 мм может быть фактором риска НАЖБП [58]. В поперечном исследовании приняли участие 1226 участников, среди участников с НАЖБП наблюдалась значительно более высокая распространенность ГПД ≥ 4 мм (86,7%), чем у участников без НАЖБП (72,9%, $P < 0,05$). Наблюдалась статистически значимая разница в скорректированных отношениях шансов наличия ГПД ≥ 4 мм для НАЖБП (ОШ 1,881, 95% ДИ 1,184–2,987, $P < 0,01$).

Перекрестные исследования также показали, что тяжесть заболевания пародонта значительно коррелирует с уровнями маркеров повреждения

печени в крови, визуализацией печени с помощью ультразвука и компьютерной томографии, а также системой оценки степени жировой дистрофии печени и фиброза печени на основе формул.

Частота пародонтита у женщин была значительно увеличена с повышенными уровнями АСТ в сыворотке крови ($P < 0,01$), АЛТ ($P < 0,01$) и холинэстеразы ($P < 0,001$) [59], у мужчин наличие пародонтита было достоверно связано с повышенным уровнем АЛТ (2,3; 95% ДИ 1,0–5,2; $P < 0,05$) [60].

В исследовании ученых из США и Германии [61] пародонтит был положительно связан с более высокой распространенностью НАЖБП, и эта связь модифицировалась уровнями С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке.

В японском исследовании у 164 пациентов с НАЖБП [62] *P. gingivalis* был идентифицирован в слюне с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Стеатоз и жесткость печени оценивали с помощью вибрационной транзитной эластографии (VCTE) и магнитно-резонансной томографии/эластографии (МРТ). У пациентов с НАЖБП наличие *P. gingivalis* (соотношение *P. gingivalis* $\geq 0,01\%$) в слюне коррелировало с жесткостью печени, определенной с помощью магнитно-резонансной эластографии ($P < 0,0001$). У пациентов с НАЖБП и выраженным фиброзом при магнитно-резонансной эластографии наблюдалось значительно повышенная активность эндотоксина; у тех, у кого было > 10 пародонтальных карманов глубиной ≥ 4 мм, была значительно повышена жесткость печени как по VCTE, так и по магнитно-резонансной эластографии.

Результаты южнокорейского перекрестного исследования [63] показали, что наличие пародонтальных карманов может быть независимо связано с показателями НАЖБП – индексом жировой дистрофии печени (FLI) и индексом стеатоза печени (HSI): (ОШ 1,77, 95% ДИ 1,05–2,98 для FLI, ОШ 1,64, 95% ДИ 1,08–2,51 для HSI).

В американском исследовании [64] пациенты с пародонтитом средней и тяжелой степени чаще имели НАЖБП по данным ультразвукового исследования (ОШ 1,54, 95% ДИ 1,06–2,24); показателей неинвазивного фиброза (FS) (ОШ 3,10, 95% ДИ 2,31–4,17); индекса жировой дистрофии печени (FLI) (ОШ 1,61, 95% ДИ 1,13–2,28); индекса стеатоза печени США (US-FLI) (ОШ 2,21, 95% ДИ 1,64–2,98).

В британском клиническом исследовании [65] пародонтит значительно чаще встречался у пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ и любым фиброзом (F0–F4), чем без НАСГ ($P = 0,009$). Пародонтит чаще встречался у пациентов с НАСГ и значительным фиброзом (F2–F4), чем у пациентов с легким фиброзом или без него (F0–F1, $P = 0,04$).

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют,

что пародонтопатические бактерии, особенно *P. gingivalis*, коррелируют с развитием НАЖБП. *P. gingivalis* был обнаружен в печени, и было показано, что ЛПС этой бактерии участвует в прогрессировании НАЖБП, что указывает на возможную

прямую роль *P. gingivalis* в НАЖБП. Более того, *P. gingivalis* вызывает нарушение микробиоценоза кишечника, что способствует прогрессированию НАЖБП, нарушая как метаболические, так и иммунологические пути [66].

Возможные связи патологии пародонта и НАЖБП

При патологии пародонта, в первую очередь, при пародонтите печень находится под постоянным воздействием различных патогенных факторов, которые системно распространяются из полости рта, таких как пародонтопатические бактерии и их побочные продукты, воспалительные цитокины и активные формы кислорода, которые могут способствовать развитию НАЖБП и НАСГ. Кроме того, нарушение кишечного микробиома, вызванного энтеральной транслокацией пародонтопатических бактерий, может нарушать барьерную функцию стенки кишечника и способствовать переносу гепатотоксинов и энтеробактерий в печень посредством энтерогепатической циркуляции. Более того, в популяции с метаболическим синдромом взаимодействие между пародонтитом и системными состояниями, связанными с резистентностью к инсулину, еще больше усиливает связь с НАЖБП [67]. С учетом вышеизложенного, японскими учеными предложены термины «неалкогольная жировая болезнь печени, связанная с заболеваниями пародонта» и «неалкогольный стеатогепатит, связанный с заболеваниями пародонта».

В настоящее время для объяснения связи патологии пародонта и патологии печени предложены два пути, а именно гематогенная и энтеральная диффузия гепатотоксических компонентов [67].

Гематогенная диффузия вызывается медиаторами воспаления и микроорганизмами, проходящими через системный кровоток из-за гиперпроницаемости карманного эпителия и микроизъязвления в воспаленной ткани пародонта [68].

ЛПС и жизнеспособные грамотрицательные бактерии из биопленок, а также провоспалительные цитокины из воспаленных тканей пародонта могут попадать в кровоток в патогенных количествах [69].

Повышенный уровень СРБ в крови, который секретируется гепатоцитами при стимуляции провоспалительными цитокинами, является распространенным модификатором пародонтита и НАЖБП [58, 61]. С другой стороны, в северно-ирландском исследовании [70] показано, что наличие *P. gingivalis* ($p < 0,01$) в зубном налете было связано с повышенным уровнем СРБ на 20% (95% ДИ 4–35%)

Другим возможным путем, связывающим полость рта с печенью, является энтеральная диффузия -транспортировка бактерий полости рта через желудочно-кишечный тракт, что приводит к нарушениям микробиоты кишечника [67].

Экспериментальные и клинические исследования демонстрируют связь между нарушением кишечного микробиоценоза и НАЖБП [71–74]. В частности, существует обратная и независимая от диеты/ИМТ связь между наличием НАСГ и процентом *Bacteroides/Prevotella* в кале, что позволяет

предполагать, что кишечная микробиота может играть роль в развитии НАЖБП [72].

Нарушения кишечного микробиоценоза тесно связаны с патогенезом НАЖБП, посредством изменений бактериального состава и кишечных метаболитов [75, 76].

Пациенты с пародонтитом имеют характерный микробиом полости рта, и они постоянно и неосознанно глотают патогены, присутствующие в слюне и зубном налете [77].

Часть бактерий полости рта может попасть в кишечный тракт даже у системно здоровых людей и независимо от агрессивной кислой среды в желудке. Таким образом, микробиом полости рта может функционировать как эндогенный резервуар для кишечных микробных штаммов, который поставляет новые бактерии в микробиом кишечника [78].

Кроме того, изменение микробиоценоза кишечника усиливает проницаемость кишечника, нарушая межклеточные соединения в слизистой оболочке кишечника (синдром повышенной эпителиальной проницаемости) [79, 80], что приводит к увеличению транслокации кишечных бактерий и их метаболитов в печень.

В экспериментальном исследовании уровни экспрессии белков плотных контактов (ZO-1, окклюдин и клаудин-1) были значительно снижены у крыс с пародонтитом [81]. В клиническом исследовании у пациентов с тяжелым пародонтитом в толстой кишке отмечена значительно уменьшенная глубина крипт и экспрессия zonula occludens-1 [82].

Печень является первым органом-мишенью для бактерий, эндотоксинов и метаболитов, которые проникают в воротную вену из кишечного тракта. Печень постоянно подвергается воздействию различных веществ кишечного происхождения, которые диффундируют в печень через энтерогепатическую портальную циркуляцию.

Последствия синдрома повышенной эпителиальной проницаемости [50, 83–86], качественные и количественные аномалии кишечных бактерий считаются усугубляющими факторами при различных заболеваниях печени. В частности, было показано, что диета с высоким содержанием жиров и фруктозы увеличивает проницаемость кишечника, что может подвергать печень воздействию эндотоксинов [86].

Пероральный прием *P. gingivalis* может вызывать нарушение проницаемости кишечника [40, 86]. Так, у мышей, которым перорально вводили *P. gingivalis*, уровни эндотоксина в крови имели тенденцию к повышению, тогда как экспрессия генов белков плотных соединений в подвздошной кишке была значительно снижена. По мнению авторов, эти результаты формируют новую парадигму

взаимосвязи между патологией пародонта и системными заболеваниями [40].

В бразильско-американском исследовании [77] установлено, что многочисленные таксоны полости рта, связанные с воспалением и разрушением пародонта, определяются в микробиоме кишечника людей, независимо от состояния пародонта. Пациенты с заболеваниями пародонта характеризовались более высоким соотношением *Firmicutes/Bacteroidetes*, обогащением *Euryarcheota*, *Verrucomicrobiota* и *Proteobacteria*, а также менее разнообразной микробиотой кишечника, соответствующей другим системным воспалительным заболеваниям, по сравнению с пациентами со здоровым пародонтальным статусом.

В недавних экспериментальных исследованиях показано, что воспаление тканей пародонта изменяет кишечный микробиоценоз и фекальные метаболиты даже без участия специфических пародонтопатических бактерий [87]. Лигатурно-индуцированный пародонтит у крыс вызывает нарушение микробиоценоза кишечника, приводящий к повреждению печени через сигнальный путь SCD1/AMPK [81]. Пародонт может быть вовлечен в возникновение и развитие повреждения печени и стеатоза печени, возможный механизм может быть связан с осью рот-кишка-печень и активацией сигнала SCD1/AMPK в печени [81].

Пародонтит приводит к распространению в полости рта патобионтов (потенциально вредные резидентные бактерии полости рта), в том числе видов *Klebsiella* и *Enterobacter*. Накопленные оральные патобионты проглатываются и перемещаются в кишечник, где активируют воспалительные процессы в мононуклеарных фагоцитах толстой кишки, вызывая воспаление. Параллельно пародонтит приводит к образованию в полости рта патобионт-реактивных клеток Th17. Оральные патобионт-реактивные клетки Th17 импринтируются с тропизмом кишечника и мигрируют в воспаленный кишечник. Находясь в кишечнике, клетки Th17 перорального происхождения могут

активироваться транслоцированными оральными патобионтами и вызывать развитие колита. Таким образом, воспаление полости рта, такое как пародонтит, усугубляет воспаление кишечника, снабжая кишечник как колитогенными патобионтами, так и патогенными Т-клетками [88, 89].

Учитывая взаимосвязь между патологией пародонта и НАЖБП, подтвержденную многими эпидемиологическими и клиническими исследованиями, пародонтологические терапевтические вмешательства могут быть профилактической мерой при НАЖБП [47].

В турецком исследовании [90] нехирургическое пародонтологическое лечение у пациентов с ожирением приводило к снижению уровня некоторых циркулирующих провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α)) и связано со снижением инсулинорезистентности (НОМА-IR).

В итальянском продольном исследовании [91] пародонтальное лечение привело к значительному снижению общей бактериальной нагрузки в полости рта и к нормализации биомаркеров воспаления, молекул эндотелиальной адгезии, маркеров активации лейкоцитов.

В перекрестном национальном южнокорейском исследовании (6352 взрослых) была обнаружена обратная связь между частотой чистки зубов и распространенностью НАЖБП. В группе, которая чистила зубы три или более раз в день, распространенность НАЖБП существенно ниже (ОШ 0,56, 95% ДИ 0,35–0,91) по сравнению с группой, которая чистила зубы один раз в день или реже [92].

Нехирургическое пародонтологическое лечение пациентов с НАЖБП, проводимое в течение 3 месяцев, улучшило параметры функции печени, такие как уровни АСТ и АЛТ в сыворотке крови [46].

В японском многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании [93] пародонтальное лечение вызывало значительное кратковременное и среднесрочное снижение уровней ферментов печени и титров антител.

Заключение

Прошло сорок лет с тех пор, как были впервые предложены концепции НАЖБП и НАСГ, однако эффективной профилактики или лечения не установлено. Растущее количество доказательств из разных областей свидетельствует о том, что патология пародонта, сопровождающаяся воспалением полости рта и патологическими изменениями в микробиоме полости рта, индуцирует изменение микробиома кишечника и участвует в патогенезе НАЖБП. Формирующаяся концепция изменения

микробиоты полости рта, связанной с пародонтитом, тесно связана с ролью оси рот-кишечник-печень в патогенезе НАЖБП, основанной на тесной взаимосвязи между кишечником и печенью, связанными энтерогепатическим кровообращением.

Учитывая высокую распространенность заболеваний пародонта и глобальный рост НАЖБП, этот новый подход, по-видимому, имеет большое клиническое значение для реальной практики и общественного здравоохранения.

Литература | References

1. Clinical guidelines (treatment protocols) in the diagnosis of periodontitis. (in Russ.) (Available at: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014 Accessed: 01.01.2024.)
Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. Режим доступа: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014 Дата обращения 01.01.2024.
2. World Health Organization. [Oral health]. (In Russ.) (Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>. Accessed: 01.01.2024.)
Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Охрана здоровья полости рта. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>. Дата обращения 01.01.2024
3. Trukhan D. I., Trukhan L. Yu. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2016; 4(11): 15–24. (In Russ.) doi: 10.24412/2311-1623-2016-11-15-24.
Трухан Д. И., Трухан Л. Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 4 (11): 15–24. doi: 10.24412/2311-1623-2016-11-15-24.
4. Van Dyke T. E., Starr J. R. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2013 Dec 16;2(6): e000657. doi: 10.1161/JAHA.113.000657.
5. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020 Mar;47(3):268–288. doi: 10.1111/jcpe.13189.
6. Leishman S. J., Do H. L., Ford P. J. Cardiovascular disease and the role of oral bacteria. *J Oral Microbiol*. 2010 Dec 21;2. doi: 10.3402/jom.v2i0.5781.
7. Schenkein H. A., Loos B. G. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol*. 2013 Apr; 84(4 Suppl): 51–69. doi: 10.1902/jop.2013.134006.
8. Badran Z., Struillou X., Verner C. et al. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? *Med Hypotheses*. 2015 Jun;84(6):555–6. doi: 10.1016/j.mehy.2015.02.013.
9. Pietropaoli D., Cairo F., Citterio F. et al.; Italian working group on Hypertension and Periodontitis (Hy-Per Group). Practical Guidelines for Patients with Hypertension and Periodontitis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023 Jan;30(1):7–16. doi: 10.1007/s40292-022-00553-2.
10. Del Pinto R., Landi L., Grassi G. et al; Italian working group on Hypertension, Periodontitis (Hy-Per Group). Hypertension and periodontitis: A joint report by the Italian society of hypertension (SIIA) and the Italian society of periodontology and implantology (SIdP). *Oral Dis*. 2023 Mar;29(2):803–14. doi: 10.1111/odi.14009.
11. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1): 4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
12. Trukhan D. I., Trukhan L. Yu. Periodontitis and cardiovascular diseases: in parallel or in one bundle? *Consilium Medicum*. 2015;17(5): 73–79. (In Russ.)
Трухан Д. И., Трухан Л. Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015;5: 73–79.
13. Trukhan D. I., Trukhan L. Yu. Some aspects of periodontal disease and comorbid cardiovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(17):12–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-17-12-16.
Трухан Д. И., Трухан Л. Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский Совет*. 2015;(17):12–16. doi: 10.21518/2079-701X-2015-17-12-16.
14. Trukhan D. I., Filimonov S. N. [Comorbidity in the clinic of internal diseases: changes in the organ of vision, skin and mucous membranes in somatic diseases]. Novokuzneczk. ООО «Poligrafist». 2018. 150 p. (In Russ.)
Трухан Д. И., Филимонов С. Н. Коморбидность в клинике внутренних болезней: изменения органа зрения, кожи и слизистых оболочек при соматических заболеваниях. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2018. 150 с.
15. Sulimov A. F., Trukhan L. Yu., Timashov V. N. [Changes in organs and tissues of the oral cavity in arterial hypertension and other diseases of the cardiovascular system]. *Handbook of a polyclinic doctor r=Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2020;1: 39–42. (In Russ.)
Сулимов А. Ф., Трухан Л. Ю., Тимашов В. Н. Изменения органов и тканей полости рта при артериальной гипертензии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Справочник поликлинического врача*. 2020;(1): 39–42.
16. Trukhan D. I., Trukhan L. Yu., Ivanova D. S. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. *Clinical review for general practice*. 2021; 3: 6–17. (In Russ.) doi: 10.47407/kr2021.2.3.00044.
Трухан Д. И., Трухан Л. Ю., Иванова Д. С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021;3: 6–17. doi: 10.47407/kr2021.2.3.00044.
17. Trukhan D. I., Sulimov A. F., Trukhan L. Yu. Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical review for general practice*. 2022; 2: 6–12. (In Russ.) doi: 10.47407/kr2022.3.2.00120.
Трухан Д. И., Сулимов А. Ф., Трухан Л. Ю. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине*. 2022; 2: 6–12. doi: 10.47407/kr2022.3.2.00120.
18. Trukhan D. I., Sulimov A. F., Trukhan L. Yu. Comorbidity of arterial hypertension and periodontitis: dental hypertension. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (6): 62–8. (In Russ.) doi: 10.47407/kr2023.4.5.00273.
Трухан Д. И., Сулимов А. Ф., Трухан Л. Ю. Коморбидность артериальной гипертензии и пародонтита: стоматологическая гипертензия. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023; 4 (6): 62–8. doi: 10.47407/kr2023.4.5.00273.

19. Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L. Yu. Association of arterial hypertension and periodontal disease: a review of new data. *Farmateka*. 2023;30(9–10):40–51. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2023.9–10.40–51.
Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Ассоциация артериальной гипертензии и патологии пародонта: обзор новых данных. *Фарматека*. 2023;30(9–10):40–51. doi: 10.18565/pharmateka.2023.9–10.40–51.
20. Daudt L. D., Musskopf M. L., Mendez M. et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res*. 2018 May 24;32: e35. doi: 10.1590/1807–3107bor-2018.vol32.0035.
21. Campos J.R., Martins C.C., Faria S.F.S. et al. Association between components of metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2022 Sep;26(9):5557–74. doi: 10.1007/s00784–022–04583-x.
22. Gobin R., Tian D., Liu Q., Wang J. Periodontal Diseases and the Risk of Metabolic Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 9;11:336. doi: 10.3389/fendo.2020.00336.
23. Bascones-Martínez A., Muñoz-Corcuera M., Bascones-Illundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jul 6;145(1):31–5. doi: 10.1016/j.medcli.2014.07.019.
24. Trukhan L. Yu. [Clinical and laboratory characteristics of the oral cavity and levels of dental resistance to caries in patients with insulin-dependent diabetes mellitus]. Abstract diss... cand. Medical sciences. Omsk. 1994. 22 p. (In Russ.)
Трухан Л.Ю. Клинико-лабораторная характеристика состояния полости рта и уровни резистентности зубов к кариесу у больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Автореф. дис... канд. мед. наук. Омск. 1994. 22 с.
25. Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L. Yu. [Changes in organs and tissues of the oral cavity due to diseases of internal organs]. Moscow. Practical Medicine LLC Publishing House, 2012. 208 p. (In Russ.)
Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. 208 с.
26. Wu C.Z., Yuan Y.H., Liu H.H. et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health*. 2020 Jul 11;20(1):204. doi: 10.1186/s12903–020–01180-w.
27. Lianhui Y., Meifei L., Zhongyue H., Yunzhi F. [Association between chronic periodontitis and hyperlipidemia: a Meta-analysis based on observational studies]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2017 Aug 1;35(4):419–426. Chinese. doi: 10.7518/hxkq.2017.04.015.
28. Xu J., Duan X. Association between periodontitis and hyperlipidaemia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020 Nov;47(11):1861–1873. doi: 10.1111/1440–1681.13372.
29. Tsioufis C., Kasiakogias A., Thomopoulos C., Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219(1):1–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030.
30. Landi L., Grassi G., Sforza N.M., Ferri C.; Italian working group on Hypertension and Periodontitis (Hy-Per Group). Hypertension and Periodontitis: An Upcoming Joint Report by the Italian Society of Hypertension (SIIA) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIdP). *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Jan;28(1):1–3. doi: 10.1007/s40292–020–00430-w.
31. Del Pinto R., Landi L., Grassi G., Sforza N.M., Cairo F., Citterio F., Paolantoni G., D'Aiuto F., Ferri C., Monaco A., Pietropaoli D.; Italian working group on Hypertension, Periodontitis (Hy-Per Group). Hypertension and Periodontitis: A Joint Report by the Italian Society of Hypertension (SIIA) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIdP). *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Sep;28(5):427–438. doi: 10.1007/s40292–021–00466–6.
32. Zhang D.H., Yuan Q.N., Zabala P.M., Zhang F., Ngo L., Darby I.B. Diabetic and cardiovascular risk in patients diagnosed with periodontitis. *Aust Dent J*. 2015 Dec;60(4):455–62. doi: 10.1111/adj.12253.
33. Friedewald V.E., Kornman K.S., Beck J.D., Genco R., Goldfine A., Libby P., Offenbacher S., Ridker P.M., Van Dyke T.E., Roberts W.C.; American Journal of Cardiology; Journal of Periodontology. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*. 2009 Jul;80(7):1021–32. doi: 10.1902/jop.2009.097001.
34. O'Dwyer M.C., Furgal A., Furst W. et al. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. *J Am Board Fam Med*. 2023 Apr 3;36(2):313–24. doi: 10.3122/jabfm.2022.220207R1.
35. Williams R.C., Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology* 2000. 2000 Jun;23:9–12. doi: 10.1034/j.1600–0757.2000.2230101.x.
36. Li X., Kolltveit K.M., Tronstad L., Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Oct;13(4):547–58. doi: 10.1128/CMR.13.4.547.
37. Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2023 Dec;59:273–80. doi: 10.1016/j.jdsr.2023.08.003.
38. Bostanci N., Belibasakis G.N. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012 Aug;333(1):1–9. doi: 10.1111/j.1574–6968.2012.02579.x.
39. Hajishengallis G., Darveau R.P., Curtis M.A. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Oct;10(10):717–25. doi: 10.1038/nrmicro2873.
40. Arimatsu K., Yamada H., Miyazawa H. et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014 May 6;4:4828. doi: 10.1038/srep04828.
41. Nakajima M., Arimatsu K., Kato T. et al. Oral Administration of P. gingivalis Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS One*. 2015 Jul 28;10(7): e0134234. doi: 10.1371/journal.pone.0134234.
42. Ishikawa M., Yoshida K., Okamura H., Ochiai K., Takamura H., Fujiwara N., Ozaki K. Oral Porphyromonas gingivalis translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2035–43. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.07.012.
43. Li Y., Lu Z., Zhang X., Yu H., Kirkwood K.L., Lopes-Virella M.F., Huang Y. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res*. 2015 Feb;94(2):362–70. doi: 10.1177/0022034514561658.

44. Kuraji R., Fujita M., Ito H., Hashimoto S., Numabe Y. Effects of experimental periodontitis on the metabolic system in rats with diet-induced obesity (DIO): an analysis of serum biochemical parameters. *Odontology*. 2018 Apr;106(2):162–170. doi: 10.1007/s10266–017–0322–5.
45. Kuraji R., Ito H., Fujita M., Ishiguro H., Hashimoto S., Numabe Y. *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis exacerbates progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Clin Exp Dent Res*. 2016 Sep 28;2(3):216–225. doi: 10.1002/cre2.41.
46. Yoneda M., Naka S., Nakano K. et al. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2012 Feb 16;12:16. doi: 10.1186/1471–230X-12–16.
47. Furusho H., Miyauchi M., Hyogo H. et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. *J Gastroenterol*. 2013 Nov;48(11):1259–70. doi: 10.1007/s00535–012–0738–1.
48. Kashiwagi Y., Aburaya S., Sugiyama N. et al. *Porphyromonas gingivalis* induces entero-hepatic metabolic derangements with alteration of gut microbiota in a type 2 diabetes mouse model. *Sci Rep*. 2021 Sep 15;11(1):18398. doi: 10.1038/s41598–021–97868–2.
49. Saito A., Inagaki S., Kimizuka R. et al. *Fusobacterium nucleatum* enhances invasion of human gingival epithelial and aortic endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008 Dec;54(3):349–55. doi: 10.1111/j.1574–695X.2008.00481.x.
50. Yamazaki K., Kato T., Tsuboi Y. et al. Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Immunol*. 2021 Oct 11;12:766170. doi: 10.3389/fimmu.2021.766170.
51. Mandell R. L., Socransky S. S. A selective medium for *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and the incidence of the organism in juvenile periodontitis. *J Periodontol*. 1981 Oct;52(10):593–8. doi: 10.1902/jop.1981.52.10.593.
52. Fine D. H., Markowitz K., Furgang D., Fairlie K., Ferrandiz J., Nasri C., McKiernan M., Gunsolley J. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents. *J Clin Microbiol*. 2007 Dec;45(12):3859–69. doi: 10.1128/JCM.00653–07.
53. Komazaki R., Katagiri S., Takahashi H. et al. Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Sci Rep*. 2017 Oct 24;7(1):13950. doi: 10.1038/s41598–017–14260–9.
54. Helenius-Hietala J., Suominen A. L., Ruokonen H. et al. Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study. *Liver Int*. 2019 Mar;39(3):583–91. doi: 10.1111/liv.13985.
55. Nakahara T., Hyogo H., Ono A. et al. Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2018 Feb;53(2):269–80. doi: 10.1007/s00535–017–1368–4.
56. Akinkugbe A. A., Barritt A. S., Cai J. et al. Periodontitis and prevalence of elevated aminotransferases in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *J Periodontol*. 2018 Aug;89(8):949–58. doi: 10.1002/JPER.17–0579.
57. Akinkugbe A. A., Slade G. D., Barritt A. S. et al. Periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease, a population-based cohort investigation in the Study of Health in Pomerania. *J Clin Periodontol*. 2017 Nov;44(11):1077–87. doi: 10.1111/jcpe.12800.
58. Iwasaki T., Hirose A., Azuma T. et al. Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep*. 2018 May 14;8(1):7496. doi: 10.1038/s41598–018–25857–z.
59. Saito T., Shimazaki Y., Koga T., Tsuzuki M., Ohshima A. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. *J Int Acad Periodontol*. 2006 Jul;8(3):89–95.
60. Furuta M., Ekuni D., Yamamoto T. et al. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand*. 2010 Jan;68(1):27–33. doi: 10.3109/00016350903291913.
61. Akinkugbe A. A., Avery C. L., Barritt A. S. et al. Do genetic markers of inflammation modify the relationship between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease? Findings from the SHIP study. *J Dent Res*. 2017 Nov;96(12):1392–9. doi: 10.1177/0022034517720924.
62. Sato S., Kamata Y., Kessoku T. et al. A cross-sectional study assessing the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and periodontal disease. *Sci Rep*. 2022 Aug 10;12(1):13621. doi: 10.1038/s41598–022–17917–2.
63. Shin H. S. Association between periodontal status and non-alcoholic fatty liver disease in a Korean adult population: A nationwide cross-sectional study. *J Periodontol*. 2020 Apr;91(4):524–32. doi: 10.1002/JPER.19–0291.
64. Weintraub J. A., Lopez Mitnik G., Dye B. A. Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States. *J Dent Res*. 2019 Oct;98(11):1219–26. doi: 10.1177/0022034519866442.
65. Alazawi W., Bernabe E., Tai D. et al. Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2017 Dec 8;12(12):e0185902. doi: 10.1371/journal.pone.0185902.
66. Wang T., Ishikawa T., Sasaki M., Chiba T. Oral and Gut Microbial Dysbiosis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: The Central Role of *Porphyromonas gingivalis*. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 2;9:822190. doi: 10.3389/fmed.2022.822190.
67. Kuraji R., Sekino S., Kapila Y., Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol 2000*. 2021 Oct;87(1):204–40. doi: 10.1111/prd.12387.
68. Hujoel P. P., White B. A., García R. I., Listgarten M. A. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontol Res*. 2001 Feb;36(1):48–55. doi: 10.1034/j.1600–0765.2001.00011.x.
69. Page R. C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol*. 1998 Jul;3(1):108–20. doi: 10.1902/annals.1998.3.1.108.
70. Winning L., Patterson C. C., Cullen K. M. et al. The association between subgingival periodontal pathogens and systemic inflammation. *J Clin Periodontol*. 2015 Sep;42(9):799–806. doi: 10.1111/jcpe.12450.
71. Zhu L., Baker S. S., Gill C., Liu W., Alkhoury R., Baker R. D., Gill S. R. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):601–9. doi: 10.1002/hep.26093.
72. Mouzaki M., Comelli E. M., Arendt B. M. et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):120–7. doi: 10.1002/hep.26319.

73. Wieland A., Frank D. N., Harnke B., Bambha K. Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Nov;42(9):1051–63. doi: 10.1111/apt.13376.
74. Zhai Q., Wu H., Zheng S. et al. Association between gut microbiota and NAFLD/NASH: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Dec 1;13:1294826. doi: 10.3389/fcimb.2023.1294826.
75. de Faria Ghetti F., Oliveira D. G., de Oliveira J. M. et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr.* 2018 Apr;57(3):861–76. doi: 10.1007/s00394-017-1524-x.
76. Canfora E. E., Meex R. C. R., Venema K., Blaak E. E. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 May;15(5):261–73. doi: 10.1038/s41574-019-0156-z.
77. Lourenço T. G. B., Spencer S. J., Alm E. J., Colombo A. P. V. Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: an exploratory study. *J Oral Microbiol.* 2018 Jul 3;10(1):1487741. doi: 10.1080/20002297.2018.1487741.
78. Schmidt T. S., Hayward M. R., Coelho L. P. et al. Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. *Elife.* 2019 Feb 12;8: e42693. doi: 10.7554/eLife.42693.
79. Simanenkov V. I., Maev I. V., Tkacheva O. N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н. и соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
80. Simanenkov V. I., Maev I. V., Tkacheva O. N. et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(8):6–22. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., и соавт. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):6–22. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201523.
81. Xing T., Liu Y., Cheng H., Bai M., Chen J., Ji H., He M., Chen K. Ligature induced periodontitis in rats causes gut dysbiosis leading to hepatic injury through SCD1/AMPK signalling pathway. *Life Sci.* 2022 Jan 1;288:120162. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120162.
82. Bao J., Li L., Zhang Y. et al. Periodontitis may induce gut microbiota dysbiosis via salivary microbiota. *Int J Oral Sci.* 2022 Jun 23;14(1):32. doi: 10.1038/s41368-022-00183-3.
83. Rivera C. A., Adegboyega P., van Rooijen N., Tagalicud A., Allman M., Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):571–9. doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.019.
84. Seki E., De Minicis S., Osterreicher C. H., Kluwe J., Osawa Y., Brenner D. A., Schwabe R. F. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med.* 2007 Nov;13(11):1324–32. doi: 10.1038/nm1663.
85. Kessoku T., Kobayashi T., Tanaka K. et al. The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 29;22(15):8161. doi: 10.3390/ijms22158161.
86. Kobayashi T., Iwaki M., Nakajima A., Nogami A., Yoneda M. Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 2;23(19):11689. doi: 10.3390/ijms231911689.
87. Wu L., Han J., Nie J. Y. et al. Alterations and Correlations of Gut Microbiota and Fecal Metabolome Characteristics in Experimental Periodontitis Rats. *Front Microbiol.* 2022 Apr 14;13:865191. doi: 10.3389/fmicb.2022.865191.
88. Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Jiao Y. et al. The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. *Cell.* 2020 Jul 23;182(2):447–62.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.048.
89. Kitamoto S., Kamada N. Periodontal connection with intestinal inflammation: Microbiological and immunological mechanisms. *Periodontol 2000.* 2022 Jun;89(1):142–53. doi: 10.1111/prd.12424.
90. Altay U., Gurgan C. A., Agbaht K. Changes in inflammatory and metabolic parameters after periodontal treatment in patients with and without obesity. *J Periodontol.* 2013 Jan;84(1):13–23. doi: 10.1902/jop.2012.110646.
91. Piconi S., Trabattini D., Luraghi C. et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J.* 2009 Apr;23(4):1196–204. doi: 10.1096/fj.08-119578.
92. Kim J. Y., Park Y. M., Lee G. N., Song H. C., Ahn Y. B., Han K., Ko S. H. Association between toothbrushing and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2021 May 27;16(5): e0243686. doi: 10.1371/journal.pone.0243686.
93. Kamata Y., Kessoku T., Shimizu T. et al. Periodontal Treatment and Usual Care for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022 Nov 1;13(11): e00520. doi: 10.14309/ctg.0000000000000520.