



УДК 616:31: 613.16: 575.191–092.4

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-131-142>

Взаимосвязь основных компонентов метаболического синдрома и заболеваний полости рта

Шаронова Л.А., Булгакова С.В., Буракшаев С.А., Долгих Ю.А., Косарева О.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Мерзлова П.Я.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д.89, г. Самара, 443099, Самарская область, Россия)

Для цитирования: Шаронова Л. А., Булгакова С. В., Буракшаев С. А., Долгих Ю. А., Косарева О. В., Тренева Е. В., Курмаев Д. П., Мерзлова П. Я. Взаимосвязь основных компонентов метаболического синдрома и заболеваний полости рта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтэрология. 2024;(8): 131–142. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-131-142

✉ Для переписки:	Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
Шаронова Людмила Александровна lyuda163@mail.ru	Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии
	Буракшаев Станислав Александрович, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии
	Долгих Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
	Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
	Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
	Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии
	Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

Резюме

Основные компоненты метаболического синдрома — ожирение, инсулинерезистентность и нарушения углеводного обмена, дислипидемия, артериальная гипертензия — являются коморбидными, имеющими единый патогенетический механизм формирования состояния. Распространенность заболеваний полости рта превышает в совокупности общее количество случаев пяти основных неинфекционных заболеваний. В статье представлены данные о взаимосвязи заболеваний полости рта с основными компонентами метаболического синдрома. Обсуждается взаимосвязь дисфункции жировой ткани, хронического воспаления, оксидативного стресса, инсулинерезистентности, атерогенеза, роль патогенных микроорганизмов в механизмах патогенеза заболеваний полости рта и метаболического синдрома. Описываются наиболее частые клинические проявления в полости рта при метаболическом синдроме. Уделяется внимание положительному взаимному влиянию терапии компонентов метаболического синдрома и заболеваний полости рта на течение этих заболеваний. В статье отмечено, что обследование состояния полости рта должно быть частью лечения метаболического синдрома или любого из его компонентов.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, заболевания полости рта

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-131-142>

Relationship between the main components of metabolic syndrome and oral diseases

L. A. Sharonova, S. V. Bulgakova, S. A. Burakshaev, Yu. A. Dolgikh, O. V. Kosareva, E. V. Treneva, D. P. Kurmaev, P. Ya. Merzlova

Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia)

For citation: Sharonova L.A., Bulgakova S.V., Burakshaev S.A., Dolgikh Yu.A., Kosareva O.V., Treneva E.V., Kurmaev D.P., Merzlova P.Ya. Relationship between the main components of metabolic syndrome and oral diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 131–142. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-131-142

✉ Corresponding author:

Lyudmila A. Sharonova
lyuda163@mail.ru

Lyudmila A. Sharonova, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics;
ORCID: 0000-0001-8827-4919

Svetlana V. Bulgakova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics;
ORCID: 0000-0003-0027-1786

Stanislav A. Burakshaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics;
ORCID: 0000-0002-0987-4367

Yuliya A. Dolgikh, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics;
ORCID: 0000-0001-6678-6411

Olga V. Kosareva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics;
ORCID: 0000-0002-5754-1057

Ekaterina V. Treneva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics;
ORCID: 0000-0003-0097-7252

Dmitry P. Kurmaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant of Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics;
ORCID: 0000-0003-4114-5233

Polina Y. Merzlova, Assistant of Department of Endocrinology and geriatrics; *ORCID: 0009-0004-6243-6528*

Summary

The main components of the metabolic syndrome — obesity, insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders, dyslipidemia, arterial hypertension — are comorbid, having a single pathogenetic mechanism for the formation of conditions. The prevalence of oral diseases exceeds the combined incidence of the five major non-communicable diseases. The article presents data on the relationship between oral diseases and the main components of metabolic syndrome. The relationship between adipose tissue dysfunction, chronic inflammation, oxidative stress, insulin resistance, atherogenesis, and the role of pathogenic microorganisms in the mechanisms of pathogenesis of oral diseases and metabolic syndrome are discussed. The most common clinical manifestations in the oral cavity in metabolic syndrome are described. Attention is paid to the positive mutual influence of therapy for the components of metabolic syndrome and oral diseases on the course of these diseases. The article notes that oral health screening should be part of the treatment for metabolic syndrome or any of its components.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, arterial hypertension, oral diseases

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

Введение

Изучение проблемы метаболического синдрома (МС) началось в начале XX века. Термин «метаболический синдром» впервые в 1980 г. ввели M. Henefeld и W. Leonhardt [1]. В 1988 г. G. M. Reaven, обобщив данные ранее проводимых исследований, сделал вывод, что гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипопротеинемия, а также артериальная гипертензия развиваются в результате понижения чувствительности клеток тканей к инсулину [2].

Впервые критерии для диагностики МС были сформулированы и предложены для использования Рабочей группой ВОЗ в 1998 г. В дальнейшем

предлагались различные критерии диагностики метаболического синдрома (ВОЗ, EGIR, AACE, NCEP-ATP III, IDF), которые отличались как количеством и диагностическими значениями критерий, так и их значимостью в патогенезе метаболического синдрома [3]. Согласно критериям, рекомендованным III Национальной образовательной программой по холестерину Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), а также рекомендациям BHOK (2013) ожирение занимает ведущее место в диагностике метаболического синдрома [4, 5].

Его основные компоненты – инсулинерезистентность, нарушения углеводного обмена,

дислипидемия, артериальная гипертензия – являются коморбидными, имеющими единий патогенетический механизм формирования состояниями. При этом выделяют также ряд других ассоциированных с симптомокомплексом проявлений (гиперурикемия/подагра, эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия, гиперкоагуляционный синдром, синдром обструктивного апноэ сна, гипертрофия левого желудочка с нарушением диастолической функции, жировая дистрофия печени, остеопороз, синдром поликистозных яичников, преждевременный атеросклероз различной локализации). При этом все компоненты и ассоциированные с МС состояния являются взаимосвязанными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящий момент активно обсуждается связь компонентов метаболического синдрома с высокой частотой заболеваний полости рта [6, 7].

Распространенность заболеваний полости рта в мире в среднем составляет 45%, ими страдают почти 3,5 миллиарда человек. Совокупное количество случаев заболеваний полости рта во всем мире примерно на 1 миллиард превышает общее количество случаев пяти основных неинфекционных заболеваний (НИЗ) – сердечно-сосудистых,

хронических респираторных и онкологических заболеваний, сахарного диабета (СД), психических расстройств. По данным ВОЗ более чем у одной трети населения земли во всех возрастных группах имеется нелеченный кариес зубов. Удвоилось количество случаев тяжелых форм заболеваний пародонта, что составляет более 1 миллиарда случаев во всем мире. Заболевания полости рта ассоциированы с основными для НИЗ модифицируемыми факторами риска. Сообщается о тесной связи тяжелых форм заболеваний пародонта с основными НИЗ, особенно с нелеченым СД 2 типа [8, 9].

Пациенты с ожирением чаще употребляют пищу богатую простыми углеводами и жирами, у них чаще отмечают ухудшение гигиены полости рта и снижение слюноотделения. Все это способствует более высокой частоте заболеваний полости рта [10,11]. Заболевания полости рта приводят к серьезным последствиям для здоровья и благополучия человека, являются тяжелым бременем для систем здравоохранения и экономики, увеличивая нагрузку, создаваемую НИЗ. В то же время, если их диагностика и лечение проводятся на ранних стадиях, заболевания полости рта часто предотвратимы и требуют минимальных восстановительных вмешательств [8].

Ожирение и состояние полости рта

Абдоминальное ожирение (АО) является основным критерием метаболического синдрома. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ распространенность этой формы ожирения в среднем составила 55% (44,0% среди мужчин и 61,8% среди женщин). В большинстве регионов доля лиц с абдоминальным ожирением составляет свыше 50% и увеличивается с возрастом. Динамика прироста доли женщин с абдоминальным ожирением, связанная с наступлением периода менопаузы, более выражена по сравнению с мужчинами – в возрасте 55–64 лет АО имеют 81% женщин и 57% мужчин [12, 13, 14].

Висцеральный жир, являясь паракринным органом, секreteирует большое количество цитокинов, обладающих различными биологическими эффектами. В результате гипертрофии и гипоксии жировой ткани, инфильтрации ее макрофагами с воспалительным фенотипом, которые секретируют воспалительные цитокины, возникают условия для возникновения и поддержания хронического системного воспаления, формированию и прогрессированию инсулинерезистентности [15]. Вырабатываемые жировой тканью адипокины участвуют в регуляции чувства голода и насыщения, оказывают влияние на инсулинерезистентность, системное воспаление, ангиогенез и поддерживают протромбогенное состояние. На фоне ожирения развивается дисфункция выработки ряда адипокинов – резистина, лептина, адипонектина, висфатина и др. [16, 17, 18]. Вещества, выделяемые жировой тканью, присутствуют не только в крови, но и в слюне [19, 20].

Уровень лептина и содержание лептиновых рецепторов в тканях десны коррелирует со степенью

тяжести воспаления пародонта, глубиной распространения воспалительного процесса, содержанием лептина в десневой жидкости зубодесневой борозды. Соответственно, заболевания пародонта сами могут вносить вклад в процесс хронического воспаления на фоне метаболического синдрома [21].

На моделях крыс было установлено, что пародонтит индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума (ERS) в висцеральных адипоцитах, что приводит к гипoadипонектинемии. При этом ключевым белком, регулирующим экспрессию адипонектина в висцеральных адипоцитах, является проапоптотическая инозитол-требующая трансмембранный киназа/эндорибонуклеаза 1α (IRE1α) [22].

Системный воспалительный ответ поддерживает и негативное влияние представителей микробиома ротовой полости, в особенности ассоциированных с заболеваниями пародонта бактерий [23]. Известно, что пациенты с хроническими заболеваниями пародонта и ожирением, в сравнении с пациентами с нормальным весом, имеют более высокие уровни и/или большие пропорции нескольких патогенов пародонта, включая Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Eubacterium nodatum, Fusobacterium nucleatum ss vincentii, Parvimonas micra, Prevotella intermedia, Tannerella forsythia, Prevotella melaninogenica и Treponema socranskii, Campylobacter rectus, Eikenella, Streptococcus mutans и Lactobacillus spp. [24, 25].

Распознавание пародонтальных патогенов организмом хозяина приводит к увеличению клonalной экспансии и численности иммунных клеток в тканях ротовой полости, таких как моноциты, В- и Т-лимфоциты и дендритные клетки

[26]. Важную роль в этом процессе играет моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), который способствует активации и привлечению иммунных клеток в пародонтальные карманы, а также длительная стимуляция экспрессии толл-подобных рецепторов (TLR) рядом бактерий, таких как *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* и *P. intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella micros*, *F. nucleatum* [27, 28, 29]. Стимуляция TLR индуцирует сигнальные внутриклеточные каскады, активируя транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины. Эти механизмы приводят к повышению провоспалительных концентраций интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, а также фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ и С-реактивного белка (СРБ) [30, 31].

В моделях индуцированного у животных глутаматом натрия ожирения наблюдалось значительное снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также увеличение содержания веществ, реагирующих на тиобарбитуровую кислоту, что может свидетельствовать о дисбалансе про- и антиоксидантной систем и наступлении окислительного стресса [32, 33].

Дисбаланс между уровнями активных форм кислорода и антиоксидантов может играть определенную роль в развитии патологии слюнных желез. Слюнные железы отвечают за секрецию ряда ферментов, факторов роста, необходимых для биологического баланса полости рта, слюна необходима для поддержания таких функций организма, как глотание, жевание, переваривание углеводов, заживление слизистой оболочки полости рта и реминерализация зубной эмали. На фоне избыточного веса и ожирения часто отмечается нарушение этих функций, изменения в потоке и составе слюны, а также увеличивается риск развития гингивита, периодонтита, кариеса и воспалительных изменений слизистой оболочки полости рта.

Часто для обозначения слюнной дисфункции желез со снижением секреции слюны (гипосиалии или гипосаливации), используется термин «ксеростомия». Ксеростомия определяется как субъективное ощущение сухость во рту. При этом субъективное ощущение (ксеростомия) и объективное измерение (гипосиалия) не всегда совпадают. Гипосиалию измеряют сиалометрически, а с помощью опросников ксеростомии (Xerostomia Inventory (XI), Multidisciplinary Salivary Gland Society (MSGs) можно оценить субъективную тяжесть ощущения сухости во рту [34, 35].

Для сохранения регидратации слизистой полости рта важны характер питания, обеспечение ежедневного потребления свежих фруктов и овощей, потребление достаточного количества жидкости [36]. Ксеростомия часто связана с рядом хронических состояний, включая различные компоненты метаболического синдрома, а также приемом лекарств, в том числе анксиолитиков, антидепрессантов и др. [37, 38].

Патогенез поражений слюнных желез при ожирении до конца не изучен, хотя влияние

окислительного стресса при избыточной массе тела/ожирении у взрослых показано в ряде исследований [39, 40, 41].

A. Zalewska et al. (2020) оценили окислительно-восстановительный гомеостаз слюны у 40 подростков с избыточным весом и ожирением в сравнении с контрольной группой с нормальным весом. Авторы наблюдали более серьезные окислительно-восстановительные изменения слюны и плазмы, а также снижение стимулированной слюнной секреции и снижение общего содержания белка у подростков с ожирением по сравнению с лицами с избыточным весом и группой контроля. Была выявлена дисфункция околоушных желез у подростков с избыточным весом и ожирением, которая усиливалась с увеличением ИМТ [41].

E. O. Chielle et al. (2017) было продемонстрировано, что морбидное ожирение у взрослых связано с нарушениями антиоксидантных систем слюны [39], K. Fejfer et al. (2017) показали связь между морбидным ожирением и окислительным повреждением белков, липидов и ДНК слюнных желез [40], в то время как бariatрическое лечение в целом снижало уровни окислительного повреждения слюнных желез.

Белковый состав слюны играет важную роль в ощущении вкуса пищи, в том числе сладкого, соли, пристрастие к жиру и др. От вкусовых предпочтений зависит выбор продуктов питания, состояние питания и здоровья, что может влиять на калорийность пищи и способствовать повышению веса тела. Индивидуальные различия вкуса связаны с различными факторами – генетикой, окружающей средой, полом, возрастом. В ряде исследований была показана взаимосвязь снижения вкуса и ожирения [42], а в экспериментах на крысах было описано, что околоушная железа больше страдает в результате резистентность к инсулину, вызванной жирной пищей [43].

Ксеростомия часто сопровождает и другие проблемы полости рта, такие как трудности с жеванием, ощущение жжения во рту, боль в височно-нижнечелюстном суставе [44], что в свою очередь также может влиять на характер принимаемой пищи. В этом случае предпочтение отдается пище легко усваиваемой, не требующей тщательного пережевывания, с низким количеством клетчатки, часто имеющей высокий гликемический индекс. Это способствует прогрессированию ожирения и других компонентов метаболического синдрома.

Хроническое воспаление и предпочтения в питании пациентов с ожирением, часто с низким потреблением с пищей кальция и витамина С имеет важнейшее значение для состояния здоровья тканей пародонта [21].

Л. А. Ермолаева и соавт. (2022) при изучении пародонтологического статуса и состояния микроциркуляции тканей пародонта и костной ткани челюстных костей у 102 больных с ожирением выявили обратную корреляционную связь между показателями ИМТ и линейной статистической скоростью кровотока в тканях пародонта ($r = -0,6754$; $p < 0,001$), а также обратную

корреляцию между показателями ИМТ и плотностью костей челюстей ($r = -0,61$; $p < 0,0001$) [45].

Есть также данные, что жевательная гипофункциональность может быть связана с метаболическим синдромом, и количество функциональных зубов напрямую связано с абдоминальным ожирением [46]. G. Nascimento et al. (2016) был проведен метаанализ 16 исследований, среди которых 75% рассматривали потерю зубов, в том числе всех зубов (адентулизм) как воздействие и ожирение как результат, а 25% рассматривали ожирение как воздействие и потерю зуба/адентулизм как результат. Проведенный метаанализ показал двунаправленную связь между ожирением и потерей зубов. Было выявлено, что у лиц с ожирением вероятность потери зубов/адентулизма в 1,49 (95%ДИ 1,20–1,86) и 1,25 (95%ДИ 1,10–1,42) раза выше соответственно. Когда потеря зубов/адентулизм рассматривались как факторы риска, у лиц с любой потерей зубов вероятность ожирения была в 1,41 (95%ДИ 1,11–1,79) раза выше,

в то время как у пациентов с адентией шансы были еще выше (OR 1,60; 95% ДИ 1,29–2,00) [47].

В проспективном 33-х летнем исследовании короты из 760 мужчин, целью которого было определить связи метаболического синдрома с потерей зубов и обострением заболеваний пародонта в рамках стоматологического лонгитюдного исследования было показано, что МС значительно увеличивал риск прогрессирования пародонтита (PPD ≥ 5 мм) (ОР 1,37, 95% ДИ 1,14–1,65). МС увеличивает как риск потери зубов в общем (1,39; 1,08–1,79), так и глубины кармана ≥ 5 мм (1,37; 1,14–1,65), клинической потери прикрепления ≥ 5 мм (1,19; 1,00–1,41), потери альвеолярной костной ткани $\geq 40\%$ (1,25; 1,00–1,56) и подвижности зубов $\geq 0,5$ мм (1,43; 1,07–1,89). Кроме того, воздействие на пародонт усиливалось с увеличением числа имеющихся метаболических нарушений. Следовательно, авторы пришли к выводу, что МС может влиять на развитие и прогрессирование пародонтита [48].

Нарушения углеводного обмена, инсулинерезистентность и состояние полости рта

Развитие и прогрессирование инсулинерезистентности при АО является следствием дисбаланса адипокинов и липотоксичности. По мере увеличения массы тела происходит изменение структуры адипоцитов – увеличение их размера и количества, а также изменение их функциональной активности. Увеличение объёма адипоцитов приводит к изменению конформации молекулы инсулинового рецептора и нарушению связывания его с инсулином, возникновению инсулинерезистентности и, как следствие, нарушению углеводного обмена [49, 50].

В большей степени взаимосвязь патологии полости рта и инсулинерезистентности обусловлена хроническим воспалением и оксидативным стрессом, однако есть данные о роли бактериального компонента *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) в инсулинерезистентности. Считается, что связь между инсулинерезистентностью и заболеваниями пародонта двунаправленная – провоспалительные цитокины, секрециируемые в десне, а также продукты жизнедеятельности бактерий, могут попадать в кровоток и ухудшать имеющуюся инсулинерезистентность и даже приводить к развитию СД [51, 52].

Сочетание окислительного стресса, хронического воспаления, инсулинерезистентности ассоциированы с патологическим ангиогенезом, изменением клеточного метаболизма, что может способствовать развитию и прогрессированию опухоли любой локализации [53]. Известно также, что патогены пародонта *P. gingivalis* и *F. nucleatum* также способны стимулировать онкогенез путем прямого взаимодействия на эпителиальные клетки полости рта и положительно коррелируют с развитием рака полости рта, что позволяет предположить, что они могут быть биомаркерами ранних стадий заболевания или даже мишениями для профилактики рака полости рта у людей [54].

При СД изменения в тканях полости рта зависят как от возраста пациента, так и от длительности заболевания, степени метаболического контроля и наличия диабетических осложнений. Гипергликемия и вариабельность гликемии в течение суток часто сопровождаются ксеростомией, обусловленной дегидратацией клеток из-за изменений осмолярности плазмы крови. Часто ксеростомия является первым признаком СД со стороны полости рта, которой также, как и при ожирении, способствуют разной выраженности структурные изменения слюнных желез и биохимические сдвиги в составе слюны. Гипосаливация и ксеростомия носят название «малых диабетиков» [55].

По данным M. A. Lilliu et al. (2015) у больных СД выявляются значительные изменения при морфометрической оценке подчелюстной железы в виде расширения размеров аденом и гранул, уменьшения размера митохондрий, увеличения плотности микроскладок и выпячиваний по всей просветной мембране, даже несмотря на то, что функция железы кажется неизменной. Авторы предполагают, что такие морфологические изменения отражают функциональные изменения, связанные, главным образом, с секреторной активностью [56].

Атрофические процессы, развивающиеся в слизистых полости рта и слюнных железах, возникают при СД в том числе на фоне микроangiопатий. Ксеростомия может сопровождаться жжением слизистой оболочки полости рта, слизистая оболочка полости рта гиперемирована, истончена, имеет блестящую поверхность. Поверхность языка часто покрыта белым налетом с участками десквамации в виде географической карты. Может происходить атрофия нитевидных и гипертрофия грибовидных сосочек языка в результате языка становится гладким

и блестящим – «лакированный язык». Часто встречаются явления псевдопаротита, при этом наблюдается увеличение подчелюстных и околоушных слюнных желез [55].

Интенсивное отложение зубного налета часто сопровождается появлением галитоза – неприятного запаха изо рта, повышением риска возникновения кариеса, вероятности потери зубов. Запах изо рта обусловлен деятельностью микрофлоры в ротовой полости и накоплением кетоновых тел (бета-оксимасляной, ацетоуксусной кислот, ацетона запах ацетона) при СД. Накопление микробной биопленки на уровне десневого края и под ним в условиях высокой концентрации глюкозы в десневой жидкости запускает воспалительно-деструктивную реакцию со стороны тканей пародонта, приводя к нарушению зубодесневого прикрепления. Частота развития воспалительных заболеваний пародонта при СД крайне высока и зависит от гликемического контроля. При этом схожесть их патогенетических механизмов, позволяет приравнивать их к осложнениям СД, наравне с микро- и макроангиопатиями. Для СД характерно более тяжелое течение воспалительных заболеваний пародонта со значительным замедлением регенеративных и репаративных процессов, большей деструкцией альвеолярной кости и большим количеством потерянных зубов. Патогенная микрофлора пародонтальных карманов способствует повышению инсулинерезистентности, ухудшая метаболический контроль СД [57]. Регулярное нехирургическое лечение пародонта («глубокая чистка»), в рамках общей стоматологической практики или в специализированных кабинетах пародонтологов, совместно с домашней гигиеной полости рта, способствует поддержанию лучшего контроля СД [58].

Так эффективная терапия пародонтита через 3–4 месяца может привести к снижению гликемированного гемоглобина (HbA1c) в диапазоне от $-0,27\%$ ($p = 0,007$) до $-1,03\%$ ($p = 0,003$), а через 6 месяцев после лечения от $-0,02$ ($p = 0,84$) до $-1,18\%$ ($p < 0,001$) [59].

Пациентов с СД и катаральным гингивитом – обратимым воспалением мягких тканей, окружающих зубы, в ответ на зубной налет – часто беспокоят боль, кровоточивость десен и галитоз. Поверхность десны гладкая, блестящая отмечается отечность, яркая гиперемия и кровоточивость при зондировании. Высокий уровень глюкозы в крови негативно влияет на воспалительную реакцию на зубной налет, приводя к более тяжелому гингивиту [60]. Прогрессирование процесса ведет к усилению воспалительных явлений в десне, которые сопровождаются кровоточивостью десны, ее отслойкой с образованием глубоких гноящихся пародонтальных карманов, разрастания из них грануляций [55].

При осмотре зубов у пациентов с СД можно отметить повышенную стираемость зубов, их гипоплазию, отложение зубного камня. Пациенты могут отмечать повышенную чувствительность к холодной и горячей пище, боли и жжение во рту и языке в виде стоматалгии и глоссалгии, парестезии, резко повышенной чувствительности шеек

зубов и извращение вкуса. Вкусовые и сенсорные нарушения у больных СД часто связаны с изменением иннервации и уменьшением количества вкусовых сосочков языка, нарушением саливации и наличия дефектов зубного ряда, проявлениями вегетативной диабетической нейропатии, зависят от тяжести заболевания и уровня гликемии [61]. Извращение вкуса, как правило, ведет к гиперфагии, неспособности соблюдать пациентом диету, ухудшает гликемический контроль.

У больных с диабетической нефропатией, осложненной хронической почечной недостаточностью (ХПН), причиной изменения вкусовой чувствительности и появления металлического привкуса может быть повышение уровня мочевины в слюне, диметил- и триметиламинов и низкий уровень цинка [62]. Само наличие терминальной ХПН (тХПН) ассоциировано с такими факторами риска заболеваний полости рта, как снижение скорости слюноотделения, усиленное накопление зубных отложений, преобладание в диете углеводистой пищи, плохая индивидуальная гигиена полости рта, а также гипокальциемией, снижением уровня 1,25-дигидроксихолекальциферола и повышением уровня неорганического фосфата и паратиреоидного гормона в сыворотке крови. У пациентов с тХПН воспалительные изменения могут развиваться раньше и быть более выраженным вследствие сниженного иммунного ответа на фоне диализа, уремии или приема иммуносупрессивных препаратов. Описана медикаментозно-индуцированная гиперплазия десны у пациентов с тХПН связанные с приемом циклоспорина А и антигипертензивных средств из группы блокаторов кальциевых каналов (амлодипина, верапамила, фелодипина, нифедипина). Гиперплазия начинается с увеличения межзубного сосочка с дальнейшим вовлечением маргинальной десны преимущественно фронтальных отделов верхней и нижней челюстей, которые сопровождаются изменение речи, проблемами с жеванием, кровоточивостью десен, миграции зубов, галитозом [63].

На фоне системной иммуносупрессии при СД часто развиваются такие хронические заболевания слизистой оболочки полости рта, как красный плоский лишай, рецидивирующий афтозный стоматит, рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые поражения (острый псевдомембранный кандидоз, острый и хронический атрофический кандидоз, кандидозный глоссит, ангулярный грибковый хейлит). Повышается риск оппортунистических инфекций, множественных абсцессов при пародонтите, удлиняется период репарации при оперативных вмешательствах, ухудшается приживление имплантатов [58, 64].

Таким образом, пациенты с недиагностированным или плохо компенсированным СД подвержены более высокому риску заболеваний полости рта. СД является фактором риска более тяжелого их течения, лечение заболеваний полости рта может положительно влиять на гликемический контроль и, возможно, снизить бремя осложнений, связанных с сахарным диабетом [21, 60].

Артериальная гипертензия, дислипидемия и состояние полости рта

Еще одним из компонентов метаболического синдрома является АГ, одним из ведущих патогенетическим механизмов которой является прогрессирующее нарушение микроциркуляции, в том числе и в слизистой оболочке полости рта и пародонте. Распространенность АГ коррелирует с тяжестью заболеваний пародонта [65]. По разным данным, люди с заболеваниями пародонта имеют более высокую распространенность гипертонии [66], а вероятность развития АГ выше у лиц с заболеваниями пародонта и шансы возникновения АГ увеличиваются по мере ухудшения тяжести заболевания полости рта [67].

Считается, что хроническое воспаление также связывает заболевания полости рта и АГ. Патогены полости рта, проникая в кровоток через пародонтальные карманы и выделяя токсины, способствуют дисфункции эндотелия, спазму сосудов и потенциальным тромбозам, потенцируя действие провоспалительных цитокинов и медиаторов перекисного окисления. Известно, что эндотелиальная дисфункция является первой стадией многих сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, атеросклероза, АГ, ишемической болезни сердца.

В исследовании Т.М. Da Silveira (2022) было показано, что пациенты с АГ имели более высокие уровни патогенов полости рта (особенно *P. intermedia*, *P. gingivalis* и *F. nucleatum*) по сравнению с нормотензивными пациентами [68], а лечение заболеваний пародонта благоприятно влияет на АД и течение АГ [69, 70]. Пародонтологическое лечение вызывало снижение систолического артериального давления на 11,2 мм рт. ст. и диастолического артериального давления на 8,4 мм рт. ст. у пациентов с АГ и пародонтозом [70]. Эти исследования позволяют рассматривать пародонтологическое лечение как часть антигипертензивной терапии у пациентов с заболеваниями пародонта и АГ.

При осмотре у пациентов с АГ слизистая оболочка полости рта может быть бледной либо цианотичной, могут быть расширенные кровеносные сосуды в подъязычной области. При травмирующих воздействиях из-за повышенной проницаемости и ломкости сосудов на слизистой оболочке могут появляться болезненные, длительно не заживающие эрозии, которые плохо поддающиеся лечению. При наличии сердечной недостаточности могут быть выявлены цианоз слизистой оболочки рта, красной каймы губ, отпечатки зубов на боковых поверхностях языка, щек, макроглоссия и затруднение речи [71, 72].

Отечность и изъязвление слизистой оболочки рта чаще появляются в участках, прилежащих к зубным протезам (маргинальный край десны, прилежащий к металлическим коронкам; слизистая оболочка под промежуточной частью мостовидного протеза; под протезным ложем съемных пластиночных протезов и др.) [73].

Течение АГ может сопровождаться развитием пузирно-сосудистого синдрома – появлением плотных субэпителиальных пузирей разной величины с прозрачным или геморрагическим

содержимым на слизистой оболочке мягкого неба, боковых поверхностях языка, щеках. Синдром больше характерен для женщин 40–75 лет, возникает внезапно, может быть связан с приемом пищи. При вскрытии пузирей образуются покрытые беловатым налетом эрозии на фоне гиперемии слизистой, которые спонтанно эпителизируются через 5–7 дней, симптом Никольского чаще отрицательный [71].

Л.Р. Колесникова с соавт. (2020) при обследовании подростков с АГ у почти 77% был диагностирован кариес зубов, тогда как в группе с нормальным уровнем АД у 50% имелся интактный зубной ряд. Воспаление десневого края диагностировано примерно с одинаковой частотой у нормо- и гипертензивных подростков, но у больных с АГ чаще выявлялись воспаление средней и тяжелой степени, тогда как у подростков с нормальным АД – преимущественно легкие проявления гингивита ($\chi^2 = 8$; $p=0,005$). Клинически выраженный пародонтит имели 40% больных с АГ и только 9,2% подростков в группе контроля ($\chi^2 = 16,6$; $p=0,001$), среди больных с АГ было значительно больше подростков с неудовлетворительным и плохим уровнем гигиены ротовой полости ($\chi^2 = 11,3$; $p=0,001$). В ходе одномерного анализа авторы делают вывод, что наличие АГ связано с более тяжелыми клиническими проявлениями всех стоматологических заболеваний, но с учетом статуса веса и индекса гигиены полости рта значимость ассоциации обнаружена только для пародонтита [74].

Изменения со стороны полости рта у пациентов с АГ могут быть обусловлены в том числе и постоянным приемом гипотензивных препаратов. Так частота встречаемости кариеса у пациентов, принимающих гипотензивные препараты, на 60% выше по сравнению с группой контроля [72]. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II и агонистов имидазолиновых рецепторов может сопровождаться развитием ангионевротического отека лица, губ, языка. Среди других побочных эффектов наиболее часто встречается сухость во рту и/или изменением вкуса. Они характерны для препаратов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, селективных блокаторов кальциевых каналов, агонистов имидазолиновых рецепторов, бета-адреноблокаторов, клонидина. Прием диуретиков также часто сопровождается сухостью во рту, а прием гидрохлоротиазида может усугубиться еще и развитием сиалоденита. Диуретики могут вызывать изменения электролитического баланса ротовой жидкости, их прием приводит к ускоренному диурезу и дегидратации, происходит уменьшение объема продуцируемых организмом жидкостей и изменения их электролитного состава. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, как и препараты селективных блокаторов кальциевых каналов, о которых было упомянуто выше, при их использовании могут приводить к гиперплазии десен и гипертрофическому гингивиту. Такие нежелательные явления, несмотря на то,

что относятся к несерезным, при необходимости длительной или постоянной антигипертензивной терапии могут потребовать замены препарата [75].

Дислипидемия при МС, как правило, имеет атерогенный характер и характеризуется повышенным уровнем триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина (ОХС) и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Заболевания полости рта имеют сходные патогенетические механизмы с атерогенезом, которые можно разделить на две категории: микробная инвазия и инфекция атером, а также воспалительные и иммунологические. Известно, что патогены полости рта из поддесневой биопленки могут проникать в кровоток, и оседать в самых отдаленных тканях. Описаны также непрямые пути проникновения таких микроорганизмов полости рта, как *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и *Fusobacterium nucleatum* через фагоциты или дендритные клетки во многие ткани. Эти микроорганизмы могут проникать в эндотелиальные клетки и фагоцитарные клетки внутри атеромы, что приводит к патогенным изменениям и прогрессированию поражения атеромой [76]. Вторая категория механизмов, потенциально связывающих пародонтит с атеросклерозом, включает активацию медиаторов воспаления в системном кровотоке в результате поражения пародонта. Это еще больше ускоряет образование и прогрессирование атеромы, в основном из-за окислительного стресса и воспалительной дисфункции, а также прямого влияние на окисление липидов [77–80].

E. P. Zuza et al. (2016) в ходе исследования пациентов с генерализованным хроническим пародонтом было выявлено, что у пациентов с ожирением наблюдалась высокие показатели ТГ, ОХС, ЛПНП и СРБ на исходном уровне по сравнению с пациентами без ожирения ($P < 0,05$), наблюдалось значительное снижение уровней этих показателей после терапии ($P < 0,05$), в то время как у пациентов без ожирения улучшение наблюдалось только по уровню СРБ ($P < 0,05$). Авторы делают вывод, что лечение пародонта может улучшить показатели липидного профиля и СРБ у пациентов с ожирением [81].

Прогрессирование атеросклероза нарушает кровоток в челюстных ветвях наружной сонной артерии. Это способствуют гипоксии и недостаточности питания периондона, что ускоряет его дегенерацию, способствует потере альвеолярной костной массы. В эксперименте на мышах Y. Li et al. (2015) индуцировали метаболический синдром и пародонтит используя диету с высоким содержанием жиров (HFD), и пародонтальную инъекцию *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* LPS. Авторы сообщают, что у мышей, которых кормили диетой с высоким содержанием жиров, значительно увеличились масса тела, липиды плазмы, инсулин и инсулинерезистентность по сравнению с мышами, которых кормили обычной пищей. Такая диета увеличивала потерю альвеолярной костной массы, остеокластогенез и воспалительную инфильтрацию. Анализ экспрессии генов в тканях пародонта показал, что индукция стимулировала экспрессию

цитокинов, участвующих в воспалении тканей пародонта и остеокластогенезе, таких как интерлейкин-6, моноцитарно-хемотаксический белок-1, активатор рецептора ядерного фактора каппа-В лиганд и макрофагальный колониестимулирующий фактор [82].

Лечение заболеваний полости рта может способствовать улучшению местных и системных воспалительных процессов, функции эндотелия, а также нормализации показателей липидного профиля и маркеров воспаления [83].

Статины являются наиболее используемыми гиполипидемическими средствами из-за их эффективности в снижении концентрации холестерина в крови, их хорошей переносимости, безопасности и низкой стоимости. Прием статинов может иметь ряд побочных эффектов со стороны полости рта, таких как ксеростомия, зуд, горечь и кашель во время терапии статинами. Однако, кроме своего гиполипидемического эффекта, который снижает сердечно-сосудистый риск, статины оказывают и ряд плейотропных эффектов, в том числе и в отношении здоровья полости рта. Они включают улучшение функции эндотелия, противовоспалительные, антиоксидантные свойства, иммуномодулирующее действие и антитромботические эффекты [84]. Статины стимулируют дифференцировку остеобластных стволовых клеток костного мозга и ингибируют апоптоз остеобластов, подавляя остеокластическую активность кости во время интенсивного костного обмена, что препятствует резорбции кости [85]. Статины способны ингибировать матриксные металлопротеиназы, участвующие в деградации тканей, и улучшают эпителизацию и заживление ран [86], оказывают влияние на регенерацию дентина и пульпы [87, 88]. Известно, что статины могут подавлять рост, инвазию, метастазирование, клеточную пролиферацию и дифференцировку, а также регуляцию клеточного цикла опухолевых клеток [89].

Статины проявляют antimикробные, противо-вирусные и фунгицидные свойства, в том числе и в отношении патогенов полости рта [85]. Таким образом различные эффекты статинов, нашли применение в пародонтологии для профилактики потери альвеолярной костной массы [86], ортодонтического смещения зубов, рассматривается их перспектива применения в остеоинтеграции имплантатов [90].

Таким образом основные компоненты МС, а также медикаментозная терапия этих состояний могут оказывать влияние на состояние полости рта [9]. В этой связи, частью лечения МС или любого из его компонентов должно быть обследование состояния полости рта, поскольку взаимосвязь носит двусторонний характер. Для предупреждения большинства заболеваний полости рта у пациентов с основными компонентами МС достаточно навыков соблюдения несложных гигиенических правил, прохождение профилактических осмотров у стоматологов и пародонтологов, внимательное отношение к выбору средств по уходу за полостью рта. Все это позволит избежать появления и прогрессирования заболеваний полости рта, а также будет способствовать лучшей компенсации проявлений МС.

Литература | References

1. Henefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. *Deutsch Ges Wes.* 1980;36:545–51.
2. Reaven G. M. Lecture role of insulin resistense in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595–607.
3. Uchamprina V. A., Romantsova T. I., Kalashnikov M. F. Metabolic syndrome: arguments pro's and con's. *Obesity and metabolism.* 2012;9(2):17–27. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2012217–27.
Учампрына В. А., Романцова Т. И., Калашникова М. Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против». Ожирение и метаболизм. 2012;9(2):17–27. doi: 10.14341/omet2012217–27. []
4. Lipsy R. J. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Manag Care Pharm.* 2003;9(1 Suppl):2–5. doi: 10.18553/jmcp.2003.9.s1.2
5. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 43 p. (In Russ.) Available at: https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf. Accessed: 05.05.2024.
6. Kim J. S., Kim S. Y., Byon M. J. et al. Association between Periodontitis and Metabolic Syndrome in a Korean Nationally Representative Sample of Adults Aged 35–79 Years. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(16):2930. doi: 10.3390/ijerph16162930.
7. Suvan J. E., Finer N., D'Aiuto F. Periodontal complications with obesity. *Periodontol.* 2000. 2018;78(1):98–128. doi: 10.1111/prd.12239.
8. Global oral health report: towards universal oral health coverage by 2030: executive summary. (in Russ.) Available at: <https://www.who.int/ru/publications/item/9789240061569> Accessed: 05.05.2024.
Доклад о состоянии здоровья полости рта в мире: на пути к достижению всеобщего охвата услугами в области охраны здоровья полости рта к 2030 г.: резюме. URL: <https://www.who.int/ru/publications/item/9789240061569>
9. Li Y., Yuan X., Zheng Q. et al. The association of periodontal disease and oral health with hypertension, NHANES 2009–2018. *BMC Public Health.* 2023;23(1):1122. doi: 10.1186/s12889-023-16012-z.
10. Andreeva V. A., Egnell M., Galan P. et al. Association of the Dietary Index Underpinning the Nutri-Score Label with Oral Health: Preliminary Evidence from a Large, Population-Based Sample. *Nutrients.* 2019;11(9):1998. doi: 10.3390/nut11091998.
11. Garcia R. I., Kleinman D., Holt K. et al. Healthy Futures: Engaging the oral health community in childhood obesity prevention – Conference summary and recommendations. *J Public Health Dent.* 2017;77 Suppl 1:S136–S140. doi: 10.1111/jphd.12227.
12. Balanova Yu. A., Shalnova S. A., Deev A. D. et al. Obesity in russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russ J Cardiol.* 2018;23(6):123–130. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2018–6–123–130.
Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):123–130. doi: 10.15829/1560–4071–2018–6–123–130.
13. Theodoro H., Rodrigues A. D., Mendes K. G. et al. Reproductive characteristics and obesity in mid-aged women seen at an outpatient clinic in southern Brazil. *Menopause.* 2012;19(9):1022–1028. doi: 10.1097/gme.0b013e3182503834.
14. Mendes K. G., Theodoro H., Rodrigues A. D., Olinto M. T. Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes na transição menopásica: uma revisão sistemática [Prevalence of metabolic syndrome and its components in the menopausal transition: a systematic review]. *Cad Saude Publica.* 2012;28(8):1423–1437. doi: 10.1590/s0102–311x2012000800002.
15. Dedov I. I., Tkachuk V. A., Gusev N. B. et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutical targets. *Diabetes mellitus.* 2018;21(5):364–375. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9730.
Дедов И. И., Ткачук В. А., Гусев Н. Б. и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. Сахарный диабет. 2018;21(5):364–375. doi: 10.14341/DM9730.
16. Osegbe I., Okpara H., Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Ann Afr Med.* 2016;15(1):14–19. doi: 10.4103/1596–3519.158524.
17. Ott A. V., Chumakova G. A., Veselovskaya N. G. A resistance to leptin in development of different obesity phenotypes. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(4):14–18. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2016–4–14–18.
Оtt A. V., Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Значение лептинерезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения. Российский кардиологический журнал. 2016;(4):14–18. doi: 10.15829/1560–4071–2016–4–14–18.
18. Shevchenko E. A., Potemina T. E., Uspensky A. N. Role of adiponectin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH).* 2022;(1):29–37. (In Russ.) doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3.
Шевченко Е. А., Потемина Т. Е., Успенский А. Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2022;(1):29–37. doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3.
19. Duffles L. F., Hermont A. P., Abreu L. G. et al. Association between obesity and adipokines levels in saliva and gingival crevicular fluid: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2019;12(4):313–324. doi: 10.1111/jebm.12363.
20. Nigro E., Piombino P., Scudiero O. et al. Evaluation of salivary adiponectin profile in obese patients. *Peptides.* 2015;63:150–155. doi: 10.1016/j.peptides.2014.11.007.
21. Sabirova A. I. Modifiable risk factors for the development and progression of periodontal tissue diseases. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(5–2):182–192. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2022–7.5–2.19.
Сабирова А. И. Модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования заболеваний тканей пародонта. Acta Biomedica Scientifica. 2022;7(5–2):182–192. doi: 10.29413/ABS.2022–7.5–2.19.
22. Wu Q., Yan L., Wu X. et al. Experimental periodontitis induced hypoadiponectinemia by IRE1α-mediated endo-

- plasmic reticulum stress in adipocytes. *BMC Oral Health.* 2023;23(1):1032. doi: 10.1186/s12903-023-03758-6.
23. Leonov G. E., Varava Yu.R., Livantsova E. N., Starodubova A. V. The oral microbiome in the context of systemic disease. *Voprosy pitaniia = Problems of Nutrition.* 2023;92(4):6–19. (in Russ.) doi: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-6–19.
Леонов Г. Е., Варава Ю. Р., Ливанцова Е. Н., Стародубова А. В. Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях. Вопросы питания. 2023;92(4):6–19. doi: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-6–19.
24. Maciel S. S., Feres M., Gonçalves T. E. et al. Does obesity influence the subgingival microbiota composition in periodontal health and disease?. *J Clin Periodontol.* 2016;43(12):1003–1012. doi: 10.1111/jcpe.12634.
25. Roa I., Del Sol M. Obesity, salivary glands and oral pathology. *Colomb Med (Cali).* 2018;49(4):280–287. doi: 10.25100/cm.v49i3.3919.
26. Lim Y., Kim H. Y., An S. J., Choi B. K. Activation of bone marrow-derived dendritic cells and CD4+ T cell differentiation by outer membrane vesicles of periodontal pathogens. *J Oral Microbiol.* 2022;14(1):2123550. doi: 10.1080/20002297.2022.2123550.
27. Slocum C., Kramer C., Genco C. A. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *J Intern Med.* 2016;280(1):114–128. doi: 10.1111/joim.12476.
28. Roth C. E., Craveiro R. B., Niederau C. et al. Mechanical Compression by Simulating Orthodontic Tooth Movement in an In Vitro Model Modulates Phosphorylation of AKT and MAPKs via TLR4 in Human Periodontal Ligament Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8062. doi: 10.3390/ijms23158062.
29. Schön C. M., Craveiro R. B., Niederau C. et al. High concentrations of Porphyromonas gingivalis-LPS downregulate Tlr4 and modulate phosphorylation of ERK and AKT in murine cementoblasts. *Ann Anat.* 2023;246:152023. doi: 10.1016/j.anat.2022.152023.
30. Montenegro M. M., Ribeiro I. W. J., Kampits C. et al. Randomized controlled trial of the effect of periodontal treatment on cardiovascular risk biomarkers in patients with stable coronary artery disease: Preliminary findings of 3 months. *J Clin Periodontol.* 2019;46(3):321–331. doi: 10.1111/jcpe.13085.
31. Jiménez De Nunzio S., Portal-Núñez S., Arias Macías C. M. et al. Does a Dysbiotic Oral Microbiome Trigger the Risk of Chronic Inflammatory Disease?. *Curr Treat Options Allergy.* 2023;10: 364–383. doi: 10.1007/s40521-023-00355-4.
32. Beregová T. V., Falalyeyeva T. M., Neporada K. S., Gordienko L. P. Metabolic changes in salivary glands of rats under glutamate-induced obesity. *J Dent Oral Disord Ther.* 2014;2:1–4. doi: 10.15226/jdodt.2014.00125.
33. Berehova T. V., Neporada K. S., Falalieieva T. M. Oxidative stress development in the tissues of salivary glands of rats in conditions of monosodium glutamate-induced obesity. *Fiziol Zh.* 2014;60:105–107.
34. Thomson W. M. Measuring change in dry-mouth symptoms over time using the Xerostomia Inventory. *Gerodontology.* 2007;24(1):30–35. doi: 10.1111/j.1741-2358.2007.00137.x.
35. Buchholzer S., Faure F., Tcheremissinoff L. et al. Novel Multidisciplinary Salivary Gland Society (MSGs) Questionnaire: An International Consensus. *Laryngoscope.* 2022;132(2):322–331. doi: 10.1002/lary.29731.
36. Han P., Suarez-Durall P., Mulligan R. Dry mouth: a critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res.* 2015;59(1):6–19. doi: 10.1016/j.jpor.2014.11.001.
37. Cappetta K., Beyer C., Johnson J. A., Bloch M. H. Meta-analysis: Risk of dry mouth with second generation antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84(Pt A):282–293. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.12.012.
38. Pérez-González A., Suárez-Quintanilla J. A., Otero-Rey E. et al. Association between xerostomia, oral and general health, and obesity in adults. A cross-sectional pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(6):e762–e769. doi: 10.4317/medoral.24731.
39. Chielle E. O., Casarin J. N. Evaluation of salivary oxidative parameters in overweight and obese young adults. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(2):152–159. doi: 10.1590/2359-3997000000227.
40. Fejfer K., Buczko P., Niczyzporuk M. et al. Oxidative Modification of Biomolecules in the Nonstimulated and Stimulated Saliva of Patients with Morbid Obesity Treated with Bariatric Surgery. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4923769. doi: 10.1155/2017/4923769.
41. Zalewska A., Kossakowska A., Taranta-Janusz K. et al. Dysfunction of Salivary Glands, Disturbances in Salivary Antioxidants and Increased Oxidative Damage in Saliva of Overweight and Obese Adolescents. *J Clin Med.* 2020;9(2):548. doi: 10.3390/jcm9020548.
42. Melis M., Mastinu M., Pintus S. et al. I. Tomassini Barbarossa Differences in Salivary Proteins as a Function of PROP Taster Status and Gender in Normal Weight and Obese Subjects. *Molecules.* 2021;26(8):2244. doi: 10.3390/molecules26082244.
43. Zalewska A., Knaś M., Zendzian-Piotrowska M. et al. Antioxidant profile of salivary glands in high fat diet-induced insulin resistance rats. *Oral Dis.* 2014;20(6):560–566. doi: 10.1111/odi.12173.
44. Johansson A. K., Johansson A., Unell L. et al. Self-reported dry mouth in 50- to 80-year-old Swedes: Longitudinal and cross-sectional population studies. *J Oral Rehabil.* 2020;47(2):246–254. doi: 10.1111/joor.12878.
45. Ermolaeva L. A., Sevbitov A. V., Penkovoi E. A. et al. Etiopathogenetic mechanisms of development of inflammatory periodontal diseases in patients with obesity. *Vestnik SPbGU. Medicina.* 2017;12(4):385–395. (In Russ.) doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.407.
Емоляева Л. А., Севбитов А. В., Пеньковой Е. А. и др. Этиопатогенетические механизмы развития воспалительных заболеваний пародонта у больных с ожирением. Вестник СПбГУ. Медицина. 2017;12(4):385–395. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.407.
46. Pérez-Sayáns M., González-Juanatey J. R., Lorenzo-Pousa A. I. et al. Metabolic syndrome and masticatory hypofunction: a cross-sectional study. *Odontology.* 2021;109(3):574–584. doi: 10.1007/s10266-020-00577-x.
47. Pérez-Sayáns M., González-Juanatey J. R., Lorenzo-Pousa A. I. et al. Metabolic syndrome and masticatory hypofunction: a cross-sectional study. *Odontology.* 2021;109(3):574–584. doi: 10.1007/s10266-020-00577-x.
48. Kaye E. K., Chen N., Cabral H. J. et al. Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men. *J Dent Res.* 2016;95(7):822–828. doi: 10.1177/0022034516641053.
49. Gastaldelli A., Gaggini M., DeFronzo R. A. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes.* 2017;66(4):815–822. doi: 10.2337/db16-1167.
50. Smith U., Kahn B. B. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis

- and novel lipids. *J Intern Med.* 2016;280(5):465–475. doi: 10.1111/joim.12540.
51. Aizenbud I., Wilensky A., Almoznino G. Periodontal Disease and Its Association with Metabolic Syndrome-A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):13011. doi: 10.3390/ijms241613011.
 52. Tuleutaeva S. T., Ashirbekova Zh. Zh., Ponamareva O. A., Gran'ko S. A. Diabetes mellitus and chronic periodontitis: a bidirectional relationship. *Bulletin of Karaganda University. Series: Biology. Medicine. Geography.* 2021;104(4):117–121. (In Russ.) doi: 10.31489/2021BMG4/117–121.
Тулеутаева С. Т., Аширбекова Ж. Ж., Понамарева О. А., Гранько С. А. Сахарный диабет и хронический пародонтит: двунаправленная связь. Вестник Карагандинского университета. Серия: Биология. Медицина. География. 2021;104(4):117–121. doi: 10.31489/2021BMG4/117–121.
 53. Tahergorabi Z., Khazaei M., Moodi M., Chamani E. From obesity to cancer a review on proposed mechanisms. *Cell Biochem Funct.* 2016;34:533–545. doi: 10.1002/cbf.3229.
 54. Bui F. Q., Almeida-da-Silva C.L.C., Huynh B. et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019;42(1):27–35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
 55. Verbovoj A. F., Sharonova L. A., Burakshaev S. A., Shuhorova Yu. A. Features of dental status in endocrine diseases. *Medical science and education of the Urals.* 2022;23,2(110):183–189. (In Russ.) doi: 10.36361/18148999_2022_23_2_183.
Вербовой А. Ф., Шаронова Л. А., Буракшаев С. А., Шухорова Ю. А. Особенности стоматологического статуса при эндокринных заболеваниях. Медицинская наука и образование Урала. 2022;23,2(110):183–189. doi: 10.36361/18148999_2022_23_2_183.
 56. Lilliu M. A., Solinas P., Cossu M. et al. Diabetes causes morphological changes in human submandibular gland: a morphometric study. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(4):291–295. doi: 10.1111/jop.12238.
 57. Dubrovskaya E. N. Modern view on the relationship between diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Medical alphabet.* 2016; 2(9) Dentistry:10–11. (In Russ.)
Дубровская Е. Н. Современный взгляд на взаимосвязь сахарного диабета и воспалительных заболеваний пародонта. Медицинский алфавит. 2016; 2(9) Стоматология:10–11.
 58. Petrova T. G., Borodina N. B., Rymar S. D., Rymar O. D. The interaction of the dentist with an endocrinologist – a team approach in the treatment of inflammatory periodontal diseases in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review). *Parodontologiya.* 2019;24(2):140–144. (in Russ.) doi: 10.33925/1683–3759–2019–24–2–140–144.
Петрова Т. Г., Бородина Н. Б., Рымар С. Д., Рымар О. Д. Взаимодействие стоматолога с эндокринологом – командный подход в лечении воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы). Пародонтология. 2019;24(2):140–144. doi: 10.33925/1683–3759–2019–24–2–140–144.
 59. Madianos P. N., Koromantzos P. A. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):188–195. doi: 10.1111/jcpe.12836.
 60. Borgnakke W. S., Genco R. J., Eke P. I. et al. Diabetes in America. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); August 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567975> (Accessed: 05.05.2024.)
 61. Shevkunova N. A. The effect of partial tooth loss on taste perception in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of dentistry.* 2017;13(2):69–73. (In Russ.)
Шевкунова Н. А. Влияние частичной потери зубов на вкусовое восприятие больных сахарным диабетом 2 типа. Проблемы стоматологии. 2017;13(2):69–73.
 62. Cimbalistov A.V., Yashchuk E. V., Platova T. S. Dental status of patients undergoing dialysis therapy. State of the problem. *Dentistry for everyone.* 2006;3:18–23. (In Russ.)
Цимбалистов А. В., Ящук Е. В., Платова Т. С. Стоматологический статус больных, находящихся на дialisной терапии. Состояние проблемы. Стоматология для всех. 2006;3:18–23.
 63. Zhilevich A. V., Bajko S. V., Shakovec N. V. Assessment and management of dental problems in children and young adults with end-stage chronic kidney disease. *Pediatrics. Eastern Europe.* 2022;10(4):500–509. (In Russ.) doi: 10.34883/PI.2022.10.4.005.
Жилевич А. В. Байко С. В., Шаковец Н. В. Оценка и коррекция стоматологических нарушений у детей и молодых взрослых с терминальной стадией хронической болезни почек. Педиатрия. Восточная Европа. 2022;10(4):500–509. doi: 10.34883/PI.2022.10.4.005.
 64. Enteghad S., Shirban F., Nikbakht M. H. et al. Relationship Between Diabetes Mellitus and Periodontal/Peri-Implant Disease: A Contemporary Review. *Int Dent J.* 2024;74(3):426–445. doi: 10.1016/j.identj.2024.03.010.
 65. Xavier I., Botelho J., Machado V. et al. Association between hypertension and chronic periodontitis in a Portuguese population. *Ann. Med.* 2019;51:132. doi: 10.1080/07853890.2018.1561972.
 66. Muñoz Aguilera E., Suvan J., Buti J. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):28–39. doi: 10.1093/cvr/cvz201.
 67. Könnecke H., Schnabel R. B., Walther C. et al. Cross-sectional study on the association of periodontitis with arterial hypertension in the Hamburg City Health Study. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):181. doi: 10.1186/s40001–022–00811–y.
 68. Silveira T. M.D., Silva C. F.E., Vaucher R. A. et al. Higher frequency of specific periodontopathogens in hypertensive patients. A pilot study. *Braz Dent J.* 2022;33(5):64–73. doi: 10.1590/0103–6440202204914.
 69. Sanz M., Del Castillo A. M., Jepsen S. et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Glob Heart.* 2020;15(1):1. doi: 10.5334/gh.400.
 70. Luo Y., Ye H., Liu W. et al. Effect of periodontal treatments on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12): CD009409. doi: 10.1002/14651858.CD009409.pub2.
 71. Novak N. V., Luckaya I. K., Yuris O. V., Korshikova E. B. [Manifestation of arterial hypertension on the oral mucosa. Modern technologies in medical education: Materials of the international scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Belarusian State Medical University]. Minsk, November 01–05, 2021. Minsk: Belarusian State Medical University, 2021:1336–1339. (In Russ.)
Новак Н. В., Луцкая И. К., Юрис О. В., Коршикова Е. Б. Проявление артериальной гипертензии на слизистой оболочке полости рта. Современные технологии в медицинском образовании: Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного

- медицинского университета, Минск, 01–05 ноября 2021 года. Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2021:1336–1339.
72. Bobkova I.L., Zinovenko O.G. [Features of the manifestation of arterial hypertension on the oral mucosa. Achievements in morphology: the introduction of new technologies in the educational process and practical medicine: Collection of scientific articles of the International Conference dedicated to the 75th anniversary of prof. P.G. Pivchenko], Minsk, September 16, 2022 / Under the general editorship of N. A. Trushel. Minsk: Belarusian State Medical University, 2022:21–24. (In Russ.)
Бобкова И. Л., Зиновенко О. Г. Особенности проявления артериальной гипертензии на слизистой оболочке полости рта. Достижения морфологии: внедрение новых технологий в образовательный процесс и практическую медицину: Сборник научных статей Международной конференции, посвященной 75-летию проф. П. Г. Пивченко, Минск, 16 сентября 2022 года / Под общей редакцией Н. А. Трушель. Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2022:21–24.
73. Mahmudov M. M., Satorov S. Inflammatory diseases of the mucous membrane of the prosthetic bed in persons using dentures. *Problems of dentistry*. 2017;13(1):75–78. (In Russ.) doi: 10.18481/2077-7566–2017-13-1-75–78.
Махмудов М. М., Саторов С. Воспалительные заболевания слизистой оболочки протезного ложа у лиц, пользующихся зубными протезами. Проблемы стоматологии. 2017;13(1):75–78. doi: 10.18481/2077-7566–2017-13-1-75–78.
74. Kolesnikova L. R., Pogodina A. V., Valyavskaya O. V. et al. Arterial hypertension and oral disease in adolescents. *Dentistry = Stomatologija*. 2020;99(6):48–54. (In Russ.). doi: 10.17116/stomat20209906148.
Колесникова Л. Р., Погодина А. В., Валявская О. В. и др. Артериальная гипертензия и болезни полости рта у подростков. Стоматология. 2020;99(6):48–54. doi: 10.17116/stomat20209906148.
75. Sulimov A.F., Truhan L. Yu., Timashov V.N. Changes in organs and tissues of the oral cavity in arterial hypertension and other diseases of the cardiovascular system. *Directory of a polyclinic doctor*. 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.
76. Rao A., Kumar B. K. Role of periodontal pathogens in atherosclerotic plaque development and progression: An overview. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2023;70(4):272–277. doi: 10.1556/030.2023.02145.
77. Ardila C. M., Perez-Valencia A.Y., Rendon-Osorio W. L. *Tannerella forsythia* is associated with increased levels of atherogenic low density lipoprotein and total cholesterol in chronic periodontitis. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(2): e254–e260. doi: 10.4317/jced.52128.
78. 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/hxkj.2017.04.015.
79. Fentoğlu Ö., Tözüm Bulut M., Doğan B. et al. Is the relationship between periodontitis and hyperlipidemia mediated by lipoprotein-associated inflammatory mediators?. *J Periodontal Implant Sci*. 2020;50(3):135–145. Published 2020 Apr 16. doi: 10.5051/jpis.2020.50.3.135.
80. Schenkein H. A., Papapanou P. N., Genco R., Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):90–106. doi: 10.1111/prd.12304.
81. Zuza E. P., Barroso E. M., Fabricio M. et al. Lipid profile and high-sensitivity C-reactive protein levels in obese and non-obese subjects undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Oral Sci*. 2016;58(3):423–430. doi: 10.2334/josnusd.16–0173.
82. Li Y., Lu Z., Zhang X. et al. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res*. 2015;94(2):362–370. doi: 10.1177/0022034514561658.
83. Caúla A. L., Lira-Junior R., Tinoco E. M., Fischer R. G. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014;41(9):875–882. doi: 10.1111/jcpe.12290.
84. Estanislau I. M., Terceiro I. R., Lisboa M. R. et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis – a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(6):877–885. doi: 10.1111/bcp.12564.
85. Tahamtan S., Shirban F., Bagheri M. et al. The effects of statins on dental and oral health: a review of preclinical and clinical studies. *J Transl Med*. 2020;18(1):155. doi: 10.1186/s12967-020-02326-8.
86. Bertl K., Parllaku A., Pandis N. et al. The effect of local and systemic statin use as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy-A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2017;67:18–28. doi: 10.1016/j.jdent.2017.08.011.
87. Jia W., Zhao Y., Yang J. et al. Simvastatin Promotes Dental Pulp Stem Cell-induced Coronal Pulp Regeneration in Pulpotomized Teeth. *J Endod*. 2016;42(7):1049–1054. doi: 10.1016/j.joen.2016.03.007.
88. Lin H. P., Tu H. P., Hsieh Y. P., Lee B. S. Controlled release of lovastatin from poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for direct pulp capping in rat teeth. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:5473–5485. doi: 10.2147/IJN.S138410,
89. de Carvalho R. D.P., Casarin R. C.V., de Lima P.O., Cogo-Müller K. Statins with potential to control periodontitis: From biological mechanisms to clinical studies. *J Oral Biosci*. 2021;63(3):232–244. doi: 10.1016/j.job.2021.06.002.
90. Kellesarian S. V., Al Amri M. D., Al-Kheraif A. A. et al. Efficacy of Local and Systemic Statin Delivery on the Osseointegration of Implants: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(3):497–506. doi: 10.11607/jomi.4955