

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-239-7-12-20>

Микробиота полости рта и гастроэнтерологические заболевания: гипотетическое «путешествие» пародонтальной микробиоты на «пародонтально-гастроэнтерологическом экспрессе» по маршруту рот-кишечник

Трухан Д.И.

Федеральное государственное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, (ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия)

Для цитирования: Трухан Д.И. Микробиота полости рта и гастроэнтерологические заболевания: гипотетическое «путешествие» пародонтальной микробиоты на «пародонтально-гастроэнтерологическом экспрессе» по маршруту рот-кишечник. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(7): 12–20 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-12-20

✉ Для переписки:

Трухан

Дмитрий

Иванович

dmitry_trukhan

@mail.ru

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

Резюме

Исследования и публикации последнего десятилетия кардинально меняют традиционные медицинские представления и наше понимание о возможной взаимосвязи органов и систем организма. Так, множество исследований посвящено изучению связи микробиома кишечника и различных заболеваний. Определенное влияние на микробиом кишечника оказывает микробиом полости рта.

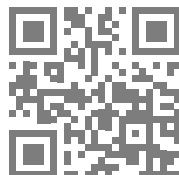
Данный обзор, основанный на опубликованных источниках из баз Pubmed и Scopus, в которых рассматривалась взаимосвязь пародонтальной микробиоты/заболеваний пародонта и гастроэнтерологических заболеваний, представляет расширенную версию доклада на круглом столе Научного общества гастроэнтерологов России 20 июня 2025 года. В рамках гипотетического «путешествия» пародонтальной микробиоты на «пародонтально-гастроэнтерологическом экспрессе» по маршруту рот-кишечник рассмотрено возможное влияние пародонтальной микробиоты и заболеваний пародонта на развитие гастроэнтерологических заболеваний.

Результаты эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что пародонтопатические бактерии могут принимать участие в развитии онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, язвенной болезни, воспалительных заболеваний кишечника и неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: микробиота полости рта, болезни пародонта, ось рот-кишечник, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, язвенная болезнь, воспалительные заболевания кишечника, неалкогольная жировая болезнь печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: YFNIDY





Oral microbiota and gastroenterological diseases: a hypothetical “journey” of the periodontal microbiota on the “periodontal-gastroenterological express” along the route mouth-intestine

D.I. Trukhan

Omsk State Medical University, (12, Lenina str., 64409, Omsk, Russia)

For citation: Trukhan D.I. Oral microbiota and gastroenterological diseases: a hypothetical “journey” of the periodontal microbiota on the “periodontal-gastroenterological express” along the route mouth-intestine. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(7): 12–20. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-12-20

✉ **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

Research and publications over the past decade have radically changed traditional medical concepts and our understanding of the possible relationship between organs and body systems. So, many studies are devoted to the study of the relationship between the intestinal microbiome and various diseases. The microbiome of the oral cavity has a certain effect on the intestinal microbiome.

This review, based on published sources from the Pubmed and Scopus databases, which examined the relationship between periodontal microbiota/periodontal diseases and gastroenterological diseases, presents an expanded version of the report at the round table of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia on June 20, 2025. Within the framework of the hypothetical “journey” of the periodontal microbiota on the “periodontal-gastroenterological express” along the route mouth-intestine, the possible influence of the periodontal microbiota and periodontal diseases on the development of gastroenterological diseases is considered.

The results of epidemiological, experimental and clinical studies indicate that periodontopathic bacteria can participate in the development of cancer of the gastrointestinal tract, peptic ulcer, inflammatory bowel disease and non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: oral microbiota, periodontal diseases, mouth-intestine axis, esophageal cancer, stomach cancer, colorectal cancer, peptic ulcer, inflammatory bowel disease, non-alcoholic fatty liver disease

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

Исследования и публикации последнего десятилетия кардинально меняют традиционные медицинские представления и наше понимание о возможной взаимосвязи органов и систем организма. Так, множество исследований посвящено изучению связи микробиома кишечника и различных заболеваний. К примеру, в библиометрическом анализе [1] китайских ученых был проведен расширенный поиск в базе Web of Science на основе термина “gut microbiome” и его синонимов, авторами было извлечено из базы данных 29870 статей и 13311 обзоров.

Определенное влияние на микробиом кишечника оказывает микробиом полости рта [2]. Полость рта и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) взаимосвязаны и содержат обильную естественную микробиоту. Кишечная микробиота также может взаимодействовать с флорой полости рта и участвовать в развитии заболеваний пародонта [3]. В начале XXI века сформировалась концепция «пародонтальной медицины» в рамках которой

рассматривается двунаправленная связь патологии пародонта с системными заболеваниями организма [4].

На текущий момент с патологией пародонта связано более 50 системных воспалительных заболеваний и сопутствующих заболеваний. В этом перечне артериальная гипертензия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, ревматоидный артрит, псориаз, болезнь Паркинсона и многие другие заболевания [5].

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 [6]. 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 [7].

Рассмотрим гипотетическое «путешествие» пародонтальной микробиоты на «пародонтально-гастроэнтерологическом экспрессе» по маршруту рот-кишечник.

В нашем «экспрессе» пять «вагонов» в соответствии с классификацией пародонтальной микробиоты американских пародонтологов [8], которые на основе результатов микробиологических исследований при различных клинических состояниях полости рта, в частности при разных формах поражения пародонта и твердых тканей зубов, выявили основных микробных представителей и их сочетания.

Красный «вагон» – красный комплекс (*Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* и *Treponema denticola*). Сочетание этих микроорганизмов отличается особым агрессивным воздействием на пародонт, связанным с вышеперечисленными свойствами *P. gingivalis*, *B. forsythus*, *T. denticola*. Присутствие этого комплекса обуславливает сильную кровоточивость десен и быстрое течение деструктивных процессов в пародонте.

Porphyromonas gingivalis – грамотрицательный оральный анаэроб, участвующий в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина. *P. gingivalis* рассматривается в рамках гипотезы краеугольного патогена, согласно которой некоторые микробные патогены с низкой

распространенностью могут организовывать воспалительные заболевания путем ремоделирования обычно доброкачественной микробиоты в дисбиотическую [9].

Оранжевый «вагон» (второй оранжевый комплекс) тесно связанная основная группа, включающая членов подвида *Fusobacterium nucleatum / periodonticum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* и *Peptostreptococcus micros*. Виды, связанные с этой группой, включают: *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Streptococcus constellatus* и *Campylobacter gracilis*. Желтый «вагон» – желтый комплекс (*Streptococcus sanguis*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. gordonii* и *S. intermedius*). Зеленый «вагон» – зеленый комплекс (3 вида *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans* серотипа а. Основным фактором вирулентности *A. actinomycetemcomitans* является лейкотоксин, вызывающий лизис нейтрофилов. Это сочетание микробов может явиться причиной как заболеваний пародонта, так и прочих поражений слизистой оболочки рта и твердых тканей зубов. Пурпурный «вагон» – 5-й пурпурный комплекс – *Veillonella parvula* и *Actinomyces odontolyticus*. А также *Selenomonas noxia*, *A. actinomycetemcomitans* серотип b и *Actinomyces naeslundii* геновид 2 (*A. viscosus*).

Итак, «экспресс» отправляется и «путешествие» начинается. А кто остался на «перроне»? Кроме патологии пародонта, пародонтальная микробиота тесно связана с раком полости рта и рака головы/шеи.

Рак полости рта

Многофакторный анализ, проведенный в крупном тайваньском общенациональном когортном исследовании (1 млн случайно выбранных лиц, старше 20 лет, с впервые диагностированной патологией пародонта) [10] показал, что у пациентов с заболеваниями пародонта наблюдался повышенный риск развития рака полости рта (скорректированное отношение рисков [aHR] 1,79, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,42–2,25).

В метаанализах прошедшего десятилетия отмечена значительная связь заболеваний пародонта с раком полости рта (отношение шансов [OR] 3,53, 95% ДИ 1,52–8,23; $P = 0,003$) [11] и OR 3,21 (95% ДИ 2,25–4,16, $P < 0,05$) [12]. В последующем китайском метаанализе [20] патология пародонта положительно ассоциировалась с распространенностью плоскоклеточного рака полости рта (OR 3,28, 95% ДИ 1,87–5,74), особенно при тяжелой форме пародонтита (OR 4,23, 95% ДИ 2,92–6,13). В другом недавнем китайском метаанализе [21] также отмечена значимая корреляция между патологией

пародонта и риском рака полости рта (OR 2,94, 95% ДИ 2,13–4,07).

F. nucleatum и *P. gingivalis*, две бактерии, вызывающие пародонтит, обнаруживаются в тканях плоскоклеточного рака полости рта, а также в предраковых поражениях полости рта, где они проявляют протуморогенную активность [13]. Инфицирование *P. gingivalis* и/или *F. nucleatum* запускает выработку воспалительных цитокинов и факторов роста в клетках пульпы зуба или пародонтальных клетках, влияя на выживание, пролиферацию, инвазию и дифференциацию клеток плоскоклеточного рака полости рта [13]. Вероятная связь между инфекцией *F. nucleatum* и возникновением рака полости рта может быть опосредована через эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и соответствующее воспаление, и иммунный ответ, обусловленных *F. nucleatum* [14]. Клетки, подвергающиеся ЭМП, демонстрируют повышенную подвижность, агрессивность и стволовость, которые обеспечивают проопухолевую среду и способствуют злокачественному метастазированию рака полости рта [15].

Рак головы и шеи

Высокий риск рака головы и шеи неизменно ассоциируется с патологией пародонта. Эта связь объясняется локальным развитием в полости рта дисбиоза/дисбактериоза, хронического воспаления, иммунного уклонения и прямого (эпи)

генетического повреждения эпителиальных клеток пародонтальными патобионтами и их токсинами [16]. В американском проспективном исследовании [17] установлено, что красно-оранжевый комплекс пародонтальных патогенов был умеренно

связан с риском рака головы и шеи (OR 1,06; 95% ДИ 1,00–1,12).

Связь заболеваний пародонта и риском развития рака головы и шеи продемонстрирована в китайском метаанализе [18] наблюдательных исследований (OR 2,63, 95% ДИ 1,1,68–4,14; $P < 0,001$). В метаанализе 2024 года наблюдательных исследований

связи между здоровьем полости рта и риском плоскоклеточного рака головы и шеи [19], включавшем (27 исследований с 26750 участниками), здоровье полости рта значимо коррелировало с риском плоскоклеточного рака головы и шеи (OR 2,24; 95% ДИ 1,77–2,82).

«Первая остановка экспресса – станция Пищевод»

Пародонтальная микробиота может быть связана с развитием рака пищевода. В проспективном когортном исследовании, проведенном международной междисциплинарной группой ученых [20], в популяции из 5042303 человек было выявлено 1259 случаев аденокарциномы пищевода (ЕАС) и 758 случаев плоскоклеточного рака пищевода (ЕССC). Наличие пародонтита было связано с 32% и 45% более высокими рисками для соответствующих гистопатологических подтипов (HR для ЕАС 1,32; 95% ДИ, 1,13–1,53; HR для ЕССC 1,45; 95% ДИ, 1,20–1,75).

В индийском систематическом обзоре и метаанализе [21] продемонстрировано, что плохое здоровье полости рта увеличивает риск рака пищевода (HR 1,61; 95% ДИ 1,37–1,85). В китайском систематическом обзоре и метаанализе [22] отмечено, что заболевания пародонта значительно повышают риск рака пищевода на 39% (HR 1,39, 95% ДИ 1,15–1,68).

Японские гастрохирурги [23] количественно определили ДНК *F. nucleatum* в 325 резецированных образцах рака пищевода с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (qPCR). Ткани рака пищевода содержали значительно больше ДНК *F. nucleatum*, чем соответствующая нормальная слизистая оболочка пищевода ($P = 0,021$; $n = 60$). ДНК *F. nucleatum* была обнаружена в 74 из 325

случаев (23%). В польском обзоре [24] описывается роль *P. gingivalis* и *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) в сигнальных путях, ответственных за развитие рака. Присутствие в полости рта *P. gingivalis* и *T. forsythia* связано с повышенным риском рака пищевода. *T. forsythia* может индуцировать провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1 β (IL-1 β) и IL-6, с помощью CD4 + Т-хелперных клеток и фактора некроза опухоли α (TNF- α). Более того, гингипаин К, продуцируемый *P. gingivalis*, влияет на иммунную систему хозяина путем деградации иммуноглобулинов и системы комплемента (компоненты C3 и C5). Бактерии *P. gingivalis* и *T. forsythia* ответственны за сверхэкспрессию транспортеров MMP-2, MMP-9 и GLUT. Взаимосвязь между *P. gingivalis* и ЕССC продемонстрирована и в китайском обзоре литературы [25].

В исследовании тайваньских ученых [26] 57% пациентов с ЕССC были инфицированы *P. gingivalis*. Присутствие *P. gingivalis* было связано с поздними клиническими стадиями и плохим прогнозом. В китайско-американском исследовании [27] *P. gingivalis* был обнаружен иммуногистохимически в 61% раковых тканей, 12% соседних тканей и не был обнаружен в нормальной слизистой оболочке пищевода. Исследователи предполагают, что инфекция *P. gingivalis* может быть биомаркером этого заболевания [27].

«Следующая остановка экспресса – станция Желудок»

Пародонтальная микробиота может быть связана с развитием рака желудка и язвенной болезни.

Рак желудка

Патология пародонта является фактором риска рака желудка (OR 1,7735, 95% ДИ 1,1576–2,7170, $P = 0,0085$), что продемонстрировало исследование китайских гастроэнтерологов, которые использовали метод рандомизации Менделя для изучения причинно-следственной связи между пародонтизом и раком желудка [28].

Китайские гастрохирурги и стоматологи [29] проанализированы данные 1431677 пациентов (12 исследований) и отметили, что пациенты с плохим здоровьем полости рта (OR 1,15, 95% ДИ 1,02–1,29; $P < 0,01$), и особенно с пародонтизом (OR 1,13, 95% ДИ 1,04–1,23; $P < 0,01$), имели более высокий риск рака желудка. В бразильском систематическом обзоре (639 исследований) и метаанализе 2024 года [30] отмечена связь развития аденокарциномы желудка (АКЖ) с заболеваниями пародонта (относительный риск [RR] 1,17; 95% ДИ 1,03–1,32).

P. gingivalis в чилийско-американском обзоре [31] рассматривается в качестве связующего звена

между здоровьем полости рта и иммунной защитой при раке желудка. Пародонтит также характеризуется хроническим воспалением и повышением регуляции членов оси программируемой смерти 1/ PD1 лиганда 1 (PD1/PDL1), что приводит к иммуносупрессивному состоянию. Факторы вирулентности *P. gingivalis* (гингипаинов, липополисахаридов (ЛПС) и фимбрии) могут влиять на воспаление и реакцию на ингибиторы иммунных контрольных точек при раке желудка, которые являются частью современного стандарта лечения пациентов на поздней стадии [31].

В южнокорейском общенациональном когортном исследовании (713201 участников, 53075 имели пародонтит, остальные составили контрольную группу, период наблюдения составил более 12 лет) совокупная заболеваемость раком желудка в группе пародонтита была в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе [32].

Еще один «пассажир» нашего «экспресса» оральный *Helicobacter*. Инфекция *Helicobacter pylori*

(*H. pylori*) считается основным причинным фактором желудочного канцерогенеза [33, 34]. Полость рта является внежелудочным резервуаром *H. pylori* ввиду присутствия ДНК *H. pylori* и определенных антигенов в отдельных нишах полости рта. Эта бактерия в полости рта может способствовать прогрессированию пародонтита и связана с различными заболеваниями полости рта, неудачной эрадикацией желудка и повторным заражением [35]. Распространенность *H. pylori* в полости рта варьирует от 5,4 до 83,3% [36, 37]. Полость рта рассматривается в качестве основного резервуара для *H. pylori*, имеется корреляция между инфекцией *H. pylori* в полости рта и заболеваниями

пародонта/воспалением тканей полости рта, передачей *H. pylori* и реинфицированием желудка [37]. Обсуждаются вопросы связи *H. pylori* и с раком пищевода [38].

Немецкие ученые [33] отмечают, что и другие виды бактерий также могут играть важную роль в патофизиологии рака желудка. Наличие бактерий рода *Fusobacterium* и *Prevotella* в значительной степени связан с худшей общей выживаемостью у пациентов с раком желудка. В недавнем обзоре обсуждается участие *F. nucleatum* в канцерогенезе желудка и рассматривается потенциальное трансляционное и клиническое значение *F. nucleatum* при раке желудка [39].

Язвенная болезнь

Раздел «*H. pylori* и патология полости рта» вошел в Руководство для врачей «*Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей)», в котором подробно рассмотрена связь патологии пародонта с язвенной болезнью [40].

Приведем несколько публикаций, подтверждающих эту связь. В проспективном южнокорейском когортном исследовании (173209 участников) aHR язвенной болезни составило 1,86 (95% ДИ 1,74–1,98, $P < 0,001$), хронического гастрита – 2,22 (95% ДИ 2,10–2,34, $P < 0,001$) [41]. В китайском двунаправленном менделевском рандомизированном исследовании [42] выявлено причинно-следственное влияние пародонтита на язвенную болезнь желудка (HR 1,088; 95% ДИ 1,036–1,141; $P = 0,004$).

В исследовании ученых из Саудовской Аравии [43] у 65% пациентов зубной налет оказался положительным на *H. pylori*, а более чем у 50% бактерии находились в желудке. У пациентов с пародонтитом процент *H. pylori* в зубном налете был значительно выше (79% против 43%; $P < 0,05$) и желудке

(60% против 33%; $P < 0,05$), чем у пациентов без пародонтита. У 78% пациентов из группы с пародонтитом по сравнению с 30% из группы без пародонтита был положительный результат теста на сосуществование *H. pylori* как в зубном налете, так и в желудке.

В сербском сравнительном исследовании [44] успешная эрадикация после комбинированной пародонтальной и тройной эрадикационной терапии отмечена у 77,3% пациентов, тогда как после одной только тройной эрадикационной терапии 47,6%. В турецком исследовании [45] тройная терапия в сочетании с пародонтологическим лечением привела к 64,7% эрадикации, а только тройная терапия привела к 51,1% эрадикации.

Китайские авторы [46] указывают, что пародонтологическое лечение может снизить распространенность пероральной *H. pylori* и улучшить скорость эрадикации желудочной *H. pylori*. В другом китайском исследовании [47] показано, что лечение оральной инфекции увеличило показатель успешности эрадикации желудочной инфекции с 61,33% до 82,26% в диапазонах 95% ДИ.

«Конечная остановка экспресса – станция Кишечник»

Пародонтальная микробиота может быть связана с развитием воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и колоректального рака.

Воспалительные заболевания кишечника

Исследования, основанные на секвенировании генома [48], выявили обогащение кишечника бактериями, связанными с ротовой полостью, которые в экспериментальных работах продемонстрировали их способность вызывать воспаление кишечника у мышей, что позволяет предположить, что кишечные патобионты происходят из полости рта. Полость рта рассматривается эндогенным резервуаром для кишечных штаммов [49].

Патология пародонта, прежде всего пародонтит, и ВЗК представляют собой хронические воспалительные состояния, характеризующиеся микробным дисбиозом и гипериммуновоспалительными реакциями [50, 51]. Эктопическая колонизация

кишечника бактериями полости рта способствует воспалению кишечника путем активации иммунных реакций хозяина. Предложена гипотеза «множественного воздействия» в патогенезе воспаления кишечника, опосредованного пародонтитом [60]. Американские ученые отмечают, что ВЗК и пародонтит влияют на прогрессирование друг друга посредством двунаправленной взаимосвязи в рамках оси рот-кишечник, при этом хроническое воспаление полости рта или кишечника могут влиять друг на друга [52].

В испанском метаанализе [53] наличие патологии пародонта было связано с ВЗК (OR 2,78, 95% ДИ 1,36–5,69). Заболевания пародонта были тесно

связаны как с болезнью Крона [БК] (OR 3,41, 95% ДИ 1,36–8,56), так и с язвенным колитом [ЯК] (OR 3,98, 95% ДИ 2,02–7,87). В китайском метаанализе [54] общий риск пародонтита был значительно выше у пациентов с ВЗК, чем у контрольной группы (OR 2,10, 95% ДИ: 1,60–2,74). Пациенты с ЯК (OR 2,39, 95% ДИ 1,19–4,80) имели более высокий риск развития пародонтита, чем пациенты с БК (OR: 1,72, 95% ДИ 1,36–2,19).

Эктопическая колонизация некоторых бактерий полости рта, включая подмножество *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Streptococcus mutans*, *Campylobacter spp.* и *Klebsiella spp.*, может привести к разрушению эпителиального барьера кишечника, избыточной секреции воспалительных цитокинов, нарушению

иммунной системы хозяина, и нарушению кишечного микробиоценоза, что усугубляет хроническое воспаление кишечника [55]. Китайские ученые отмечают, что среди микробных факторов пародонтопатические бактерии, такие как *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Klebsiella spp.* могут действовать как микробный мостик между пародонтитом и ВЗК, а среди иммунных механизмов – клеточные ответы Th17 и секретируемые провоспалительные факторы IL-1 β , IL-6. и TNF- α играют ключевую роль в развитии обоих заболеваний [56].

Итальянские ученые указывают на необходимость применять у пациентов с ВЗК профилактические и терапевтические стратегии, затрагивающие ось десна (пародонт) – кишечник [57].

Колоректальный рак

Возможным серьезным осложнением ВЗК является колоректальный рак (КРР).

В тайваньском популяционном когортном (106487 человек с впервые диагностированным заболеванием пародонта и 106487 пациентов соответствующего возраста и пола без заболевания пародонта) исследовании [58] у пациентов с патологией пародонта отмечен значительно более высокий риск КРР по сравнению с пациентами без пародонтита (aHR 1,64, 95% ДИ 1,50–1,80). В китайском систематическом обзоре и метаанализе [59] было отмечено, что заболевания пародонта значительно увеличивают риск КРР на 44% (относительный риск [RR] 1,44; 95% ДИ 1,18–1,76).

В испанском систематическом обзоре (57 статей) и метаанализе [60] показано более частое присутствие *F. nucleatum* в образцах ткани опухоли КРР по сравнению с контрольными образцами здоровой ткани (OR 4,558; 95% ДИ 3,312–6,272), и по сравнению с контрольными образцами колоректальных аденом (OR 3,244; 95% ДИ 2,359–4,462).

F. nucleatum в настоящее время рассматривается в качестве микробного биомаркера КРР и ключевого патогенного фактора [61, 62]. В японском исследовании частота [61] обнаружения *F. nucleatum* составила 63,9% в нормальных слизистых тканях и 75,0% в образцах тканей КРР. Распространенность *F. nucleatum* в тканях КРР коррелировала с размером опухоли и мутацией KRAS и была достоверно связана с более коротким общим временем выживания.

В китайском исследовании [63] *F. nucleatum* был чрезмерно представлен в 87,1% образцах тканей КРР. Ранний скрининг на КРР необходим людям с плохим здоровьем полости рта, а улучшение здоровья полости рта может быть полезным для снижения риска КРР [64].

В генезе связи между патологией пародонта и заболеваемостью злокачественными новообразованиями ЖКТ могут быть задействованы различные пути, включая индукцию хронического системного воспалительного состояния и распространение оральных патобионтов с канцерогенным потенциалом [16], реализуемым посредством

нескольких различных механизмов. Они могут ингибировать апоптоз, активировать пролиферацию клеток, способствовать клеточной инвазии, вызывать хроническое воспаление и напрямую вырабатывать канцерогены [65, 66].

Дальше «путешествие» можно продолжить, воспользовавшись «региональными маршрутами», так, например, энтерогепатическая циркуляция позволяет продлить «маршрут» до «станции Печень». Концепция изменения микробиоты полости рта, связанной с патологией пародонта, тесно связана с ролью оси «рот-кишечник-печень» в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), основанной на тесной взаимосвязи между кишечником и печенью, связанными энтерогепатическим кровообращением [67]. Результаты эпидемиологических, 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 липополисахарид (ЛПС) этой бактерии участвует в прогрессировании НАЖБП, что указывает на возможную прямую роль *P. gingivalis* в НАЖБП [68].

Исследования, выполненные в 2024 году, с применением двунаправленного двухвыборочного менделевского рандомизационного анализа с использованием генетических маркеров показали, что хронический пародонтит может повышать риск НАЖБП [69], а НАЖБП повышает риск пародонтита [70]. Японскими учеными даже предложены термины «неалкогольная жировая болезнь печени, связанная с заболеваниями пародонта» и «неалкогольный стеатогепатит, связанный с заболеваниями пародонта» [71].

В проспективном когортном исследовании [72] были проанализированы данные большой когорты UK Biobank, включающей 475766 участников, исследователями был отмечен повышенный риск гепатобилиарного рака (HR 1,32, 95% ДИ 0,95–1,80), в частности гепатоцеллюлярной карциномы (HR 1,75, 95% ДИ 1,04–2,92). Повышение риска гепатобилиарного рака при заболеваниях пародонта отмечен также в ряде обзоров [21, 22, 73].

Заключение

Данные эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований 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 ряда гастроэнтерологических заболеваний.

Концепция изменения микробиоты полости рта, связанной с патологией пародонта, тесно связана с ролью оси «рот-кишечник» в патогенезе патологии органов пищеварения. С учетом высокой распространенности патологии пародонта

и гастроэнтерологических заболеваний, этот новый подход имеет большое клиническое значение для реальной клинической практики и общественного здравоохранения.

Имеющиеся на сегодня данные о наличии связи гастроэнтерологическими заболеваниями и патологией пародонта обуславливают необходимость выяснения при сборе анамнеза возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта интернистами/гастроэнтерологами при курации пациентов с болезнями органов пищеварения; а при их наличии, направление пациентов на консультацию и лечение к стоматологу.

Литература | References

- Huang Z., Liu K., Ma W., Li D., Mo T., Liu Q. The gut microbiome in human health and disease-Where are we and where are we going? A bibliometric analysis. *Front Microbiol.* 2022 Dec 15;13:1018594. doi: 10.3389/fmicb.2022.1018594.
- Tuganbaev T., Yoshida K., Honda K. The effects of oral microbiota on health. *Science.* 2022 May 27;376(6596):934–936. doi: 10.1126/science.abn1890.
- Luo S., Li W., Li Q. et al. Causal effects of gut microbiota on the risk of periodontitis: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 May 25;13:1160993. doi: 10.3389/fcimb.2023.1160993.
- 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.
- Pai S.I., Matheus H.R., Guastaldi F.P.S. Effects of periodontitis on cancer outcomes in the era of immunotherapy. *Lancet Healthy Longev.* 2023 Apr;4(4):e166–e175. doi: 10.1016/S2666-7568(23)00021-1.
- 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.
- Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review. *Jpn Dent Sci Rev.* 2023 Dec;59:273–280. doi: 10.1016/j.jdsr.2023.08.003.
- Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., Smith C., Kent R.L. Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998 Feb;25(2):134–44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x.
- 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.
- Wen B.W., Tsai C.S., Lin C.L. et al. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study. *QJM.* 2014 Apr;107(4):283–90. doi: 10.1093/qjmed/hct248.
- Yao Q.W., Zhou D.S., Peng H.J., Ji P., Liu D.S. Association of periodontal disease with oral cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 Jul;35(7):7073–7. doi: 10.1007/s13277-014-1951-8.
- Ye L., Jiang Y., Liu W., Tao H. Correlation between periodontal disease and oral cancer risk: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2016 Dec;12(Supplement):C237–C240. doi: 10.4103/0973-1482.200746.
- Ciani L., Libonati A., Dri M., Pomella S., Campanella V., Barillari G. About a Possible Impact of Endodontic Infections by *Fusobacterium nucleatum* or *Porphyromonas gingivalis* on Oral Carcinogenesis: A Literature Overview. *Int J Mol Sci.* 2024 May 7;25(10):5083. doi: 10.3390/ijms25105083.
- He Z., Tian W., Wei Q., Xu J. Involvement of *Fusobacterium nucleatum* in malignancies except for colorectal cancer: A literature review. *Front Immunol.* 2022 Aug 17;13:968649. doi: 10.3389/fimmu.2022.968649.
- Ma Y., Yu Y., Yin Y. et al. Potential role of epithelial-mesenchymal transition induced by periodontal pathogens in oral cancer. *J Cell Mol Med.* 2024 Jan;28(1):e18064. doi: 10.1111/jcmm.18064.
- Baima G., Minoli M., Michaud D.S., Aimet M., Sanz M., Loos B.G., Romandini M. Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. *Periodontol.* 2000. 2024 Oct;96(1):83–94. doi: 10.1111/prd.12540.
- Kwak S., Wang C., Usyk M. et al. Oral Microbiome and Subsequent Risk of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *JAMA Oncol.* 2024 Nov 1;10(11):1537–1547. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.4006.
- Zeng X.T., Deng A.P., Li C., Xia L.Y., Niu Y.M., Leng W.D. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013 Oct 23;8(10):e79017. doi: 10.1371/journal.pone.0079017.
- Xu S., Zhang G., Xia C., Tan Y.H. Associations Between Poor Oral Health and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Oct;77(10):2128–2142. doi: 10.1016/j.joms.2018.10.009.
- Zhang J., Bellocco R., Sandborgh-Englund G., Yu J., Sällberg Chen M., Ye W. Poor Oral Health and Esophageal Cancer Risk: A Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022 Jul 1;31(7):1418–1425. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0151.
- Madugula S., Dhamodhar D. et al. Oral dysbiosis and risk of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Indian J Gastroenterol.* 2024 Aug;43(4):729–739. doi: 10.1007/s12664-024-01546-w.
- Wang Q., Gu W.J., Ning F.L. et al. Association between Periodontal Diseases and the Risk of Site-Specific Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Res.* 2024 Sep;103(10):962–972. doi: 10.1177/00220345241263768.
- Yoshida N., Watanabe M., Baba H. Human Microbiome *Fusobacterium Nucleatum* in Esophageal Cancer Tissue

- Is Associated with Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov 15;22(22):5574–5581. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786.
24. Malinowski B., Węsierska A., Zalewska K., Sokołowska M.M., Bursiewicz W. et al. The role of *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis* in pathogenesis of esophageal cancer. *Infect Agent Cancer*. 2019 Jan 30;14:3. doi: 10.1186/s13027-019-0220-2.
25. Kong J., Liu Y., Qian M., Xing L., Gao S. The relationship between *Porphyromonas gingivalis* and oesophageal squamous cell carcinoma: a literature review. *Epidemiol Infect*. 2023 Apr 3;151: e69. doi: 10.1017/S0950268823000298.
26. Chen M.F., Lu M.S., Hsieh C.C., Chen W.C. *Porphyromonas gingivalis* promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Oncol (Dordr)*. 2021 Apr;44(2):373–384. doi: 10.1007/s13402-020-00573-x.
27. Gao S., Li S., Ma Z. et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer*. 2016 Jan 19;11:3. doi: 10.1186/s13027-016-0049-x.
28. Mi S., Cai S., Lou G., Xue M. Two-sample Mendelian randomization analysis of the relationship between periodontitis and risk of upper gastrointestinal cancers. *Postgrad Med J*. 2024 Oct 18;100(1189):820–826. doi: 10.1093/postmj/qgae069.
29. Liu F., Tang S.J., Li Z.W. et al. Poor oral health was associated with higher risk of gastric cancer: Evidence from 1431677 participants. *World J Gastrointest Surg*. 2024 Feb 27;16(2):585–595. doi: 10.4240/wjgs.v16.i2.585.
30. Aguiar F.J.N., Menezes F.D.S., Fagundes M.A. et al. Gastric adenocarcinoma and periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2024 Jan 31;79:100321. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100321.
31. Muñoz-Medel M., Pinto M.P., Goralsky L. et al. *Porphyromonas gingivalis*, a bridge between oral health and immune evasion in gastric cancer. *Front Oncol*. 2024 May 14;14:1403089. doi: 10.3389/fonc.2024.1403089.
32. Kim E.H., Nam S., Park C.H. et al. Periodontal disease and cancer risk: A nationwide population-based cohort study. *Front Oncol*. 2022 Aug 23;12:901098. doi: 10.3389/fonc.2022.901098.
33. Lehr K., Nikitina D., Vilchez-Vargas R. et al. Microbial composition of tumorous and adjacent gastric tissue is associated with prognosis of gastric cancer. *Sci Rep*. 2023 Mar 21;13(1):4640. doi: 10.1038/s41598-023-31740-3.
34. Poorolajal J., Moradi L., Mohammadi Y., Cheraghi Z., Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2020;42: e2020004. doi: 10.4178/epih.e2020004.
35. Zhang L., Chen X., Ren B., Zhou X., Cheng L. *Helicobacter pylori* in the Oral Cavity: Current Evidence and Potential Survival Strategies. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 7;23(21):13646. doi: 10.3390/ijms232113646.
36. López-Valverde N., Macedo de Sousa B., López-Valverde A., Suárez A., Rodríguez C., Aragoneses J.M. Possible Association of Periodontal Diseases With *Helicobacter pylori* Gastric Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Apr 19;9:822194. doi: 10.3389/fmed.2022.822194.
37. Payão S.L., Rasmussen L.T. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016 Feb 6;7(1):126–32. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i1.126.
38. Xie F.J., Zhang Y.P., Zheng Q.Q. et al. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 28;19(36):6098–107. doi: 10.3748/wjg.v19.i36.6098.
39. Petkevicius V., Lehr K., Kupcinskas J., Link A. *Fusobacterium nucleatum*: Unraveling its potential role in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2024 Sep 21;30(35):3972–3984. doi: 10.3748/wjg.v30.i35.3972.
40. Lazebnik L.B., Dekhnich N.N., Sitkin S.I. et al. *Helicobacter pylori*, helicobacteriosis and associated diseases (VIII Moscow Agreements on the diagnosis and treatment of helicobacteriosis in adults and children). A Clinical Guide for Physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(12): 49–145. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145.
- Лазебник Л.Б., Дехнич Н.Н., Ситкин С.И., Атрuscheвич В.Г., Авалуева Е.Б., и др. *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей). Руководство для врачей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(12): 49–145. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-49-145.
41. Byun S.H., Min C., Hong S.J., Choi H.G., Koh D.H. Analysis of the Relation between Periodontitis and Chronic Gastritis/Peptic Ulcer: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 18;17(12):4387. doi: 10.3390/ijerph17124387.
42. Wang Y., Zhu J., Tang Y., Huang C. Association of periodontitis with gastrointestinal tract disorders: A bidirectional Mendelian randomization study. *J Periodontol*. 2024 Oct;95(10):1002–1010. doi: 10.1002/JPER.23-0560.
43. Al Asqah M., Al Hamoudi N., Anil S., Al Jebreen A., Al-Hamoudi W.K. Is the presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection? *Can J Gastroenterol*. 2009 Mar;23(3):177–9. doi: 10.1155/2009/950527.
44. Zaric S., Bojic B., Jankovic L.j., Dapcevic B., et al. Periodontal therapy improves gastric *Helicobacter pylori* eradication. *J Dent Res*. 2009 Oct;88(10):946–50. doi: 10.1177/0022034509344559.
45. Ozturk A. Periodontal Treatment Is Associated With Improvement in Gastric *Helicobacter pylori* Eradication: An Updated Meta-analysis of Clinical Trials. *Int Dent J*. 2021 Jun;71(3):188–196. doi: 10.1111/idj.12616.
46. Song H.Y., Li Y. Can eradication rate of gastric *Helicobacter pylori* be improved by killing oral *Helicobacter pylori*? *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 21;19(39):6645–50. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6645.
47. Wang X.M., Yee K.C., Hazeki-Taylor N. et al. Oral *Helicobacter pylori*, its relationship to successful eradication of gastric *H. pylori* and saliva culture confirmation. *J Physiol Pharmacol*. 2014 Aug; 65(4): 559–66.
48. Abdelbary M.M.H., Hatting M., Bott A. et al. The oral-gut axis: Salivary and fecal microbiome dysbiosis in patients with inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Oct 7;12:1010853. doi: 10.3389/fcimb.2022.1010853.
49. Elzayat H., Mesto G., Al-Marzooq F. Unraveling the Impact of Gut and Oral Microbiome on Gut Health in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2023 Jul 29;15(15):3377. doi: 10.3390/nu15153377.
50. Lira-Junior R., Figueredo C.M. Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions? *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 21;22(35):7963–72. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7963.
51. Tanwar H., Gnanasekaran J.M., Allison D. et al. Unraveling the Link between Periodontitis and

- Inflammatory Bowel Disease: Challenges and Outlook. *ArXiv [Preprint]*. 2023 Aug 19: arXiv:2308.10907v1.
52. Byrd K.M., Gulati A.S. The “Gum-Gut” Axis in Inflammatory Bowel Diseases: A Hypothesis-Driven Review of Associations and Advances. *Front Immunol*. 2021 Feb 19;12:620124. doi: 10.3389/fimmu.2021.620124.
 53. Lorenzo-Pouso A.I., Castelo-Baz P., Rodriguez-Zorrilla S., Pérez-Sayáns M., Vega P. Association between periodontal disease and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand*. 2021 Jul;79(5):344–353. doi: 10.1080/00016357.2020.1859132.
 54. Zhang Y., Qiao D., Chen R., Zhu F., Gong J., Yan F. The Association between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2021 Mar 12;2021:6692420. doi: 10.1155/2021/6692420.
 55. Qi Y., Wu H.M., Yang Z. et al. New Insights into the Role of Oral Microbiota Dysbiosis in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2022 Jan;67(1):42–55. doi: 10.1007/s10620-021-06837-2.
 56. Zhou T., Xu W., Wang Q. et al. The effect of the “Oral-Gut” axis on periodontitis in inflammatory bowel disease: A review of microbe and immune mechanism associations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Feb 27;13:1132420. doi: 10.3389/fcimb.2023.1132420.
 57. Baima G., Muwalla M., Testa G. et al. Periodontitis prevalence and severity in inflammatory bowel disease: A case-control study. *J Periodontol*. 2023 Mar;94(3):313–322. doi: 10.1002/JPER.22–0322.
 58. Hu J.M., Shen C.J., Chou Y.C. et al. Risk of colorectal cancer in patients with periodontal disease severity: a nationwide, population-based cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Mar;33(3):349–352. doi: 10.1007/s00384-018-2965-2.
 59. Li W., Xu J., Zhang R. et al. Is periodontal disease a risk indicator for colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2021 Mar;48(3):336–347. doi: 10.1111/jcpe.13402.
 60. Villar-Ortega P., Expósito-Ruiz M., Gutiérrez-Soto M., Ruiz-Cabello Jiménez M., Navarro-Marí J.M., Gutiérrez-Fernández J. The association between *Fusobacterium nucleatum* and cancer colorectal: A systematic review and meta-analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022 May;40(5):224–234. doi: 10.1016/j.eimce.2022.02.007.
 61. Yamaoka Y., Suehiro Y., Hashimoto S. et al. *Fusobacterium nucleatum* as a prognostic marker of colorectal cancer in a Japanese population. *J Gastroenterol*. 2018 Apr;53(4):517–524. doi: 10.1007/s00535-017-1382-6.
 62. Wang N., Fang J.Y. *Fusobacterium nucleatum*, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer. *Trends Microbiol*. 2023 Feb;31(2):159–172. doi: 10.1016/j.tim.2022.08.010.
 63. Li Y.Y., Ge Q.X., Cao J. et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection with colorectal cancer in Chinese patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 21;22(11):3227–33. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3227.
 64. Xuan K., Jha A.R., Zhao T., Uy J.P., Sun C. Is periodontal disease associated with increased risk of colorectal cancer? A meta-analysis. *Int J Dent Hyg*. 2021 Feb;19(1):50–61. doi: 10.1111/idh.12483.
 65. Nwizu N., Wactawski-Wende J., Genco R.J. Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontol 2000*. 2020 Jun;83(1):213–233. doi: 10.1111/prd.12329.
 66. Tuominen H., Rautava J. Oral Microbiota and Cancer Development. *Pathobiology*. 2021;88(2):116–126. doi: 10.1159/000510979.
 67. 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.
 68. 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.
 69. Tan L., He Y., Wang T., Gao X., Fan W., Fan B. A Mendelian randomization study between chronic periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Periodontol Res*. 2024 Apr;59(2):346–354. doi: 10.1111/jre.13218.
 70. Qiao F., Li X., Liu Y., Zhang S., Liu D., Li C. Periodontitis and NAFLD-related diseases: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Oral Dis*. 2024 Jul;30(5):3452–3461. doi: 10.1111/odi.14785.
 71. 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; 87: 204–240. doi: 10.1111/prd.12387.
 72. Jordão H.W., McKenna G., McMenamin Ú.C., Kunzmann A.T., Murray L.J., Coleman H.G. The association between self-reported poor oral health and gastrointestinal cancer risk in the UK Biobank: A large prospective cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2019 Nov;7(9):1241–1249. doi: 10.1177/2050640619858043.
 73. Higham J., Scannapieco F.A. Epidemiological associations between periodontitis and cancer. *Periodontol 2000*. 2024 Oct;96(1):74–82. doi: 10.1111/prd.12599.