



Porphyromonas gingivalis – ключевой парадонтопатоген взаимосвязи заболеваний пародонта и гастроэнтерологических заболеваний

Трухан Д.И., Рожкова М.Ю.

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

Для цитирования: Трухан Д.И., Рожкова М.Ю. *Porphyromonas gingivalis* – ключевой парадонтопатоген взаимосвязи заболеваний пародонта и гастроэнтерологических заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(12): 77–87 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-77-87

✉ Для переписки:

**Трухан
Дмитрий
Иванович**
dmitry_trukhan
@mail.ru

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

Резюме

Заболевания пародонта относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. В начале XXI века сформировалась концепция «пародонтальной медицины», рассматривающая взаимосвязи патологии пародонта с другими заболеваниями организма. На сегодняшний день с патологией пародонта связано более 50 различных соматических заболеваний. Среди различных пародонтальных микроорганизмов *Porphyromonas gingivalis* считается ключевым парадонтопатогеном, потенциально коррелирующим с системными заболеваниями.

Нами проведен поиск информационной базе Pubmed источников, опубликованных до 01.11.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь *Porphyromonas gingivalis* с развитием системных заболеваний. Ввиду большого числа найденных источников (1042), мы сузили поиск рассмотрением взаимосвязи *Porphyromonas gingivalis* с развитием гастроэнтерологических заболеваний (193 источника). В представленном обзоре рассмотрена взаимосвязь *Porphyromonas gingivalis* с воспалительными заболеваниями кишечника (48 источников) и неалкогольной жировой болезнью печени (44 источника).

Приведенные в обзоре данные, демонстрируют, что *Porphyromonas gingivalis* участвует в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника посредством изменения микробиоты кишечника по оси «рот-кишечник», нарушения кишечного барьера и проницаемости, высвобождения медиаторов воспаления и нарушения иммунного ответа. При неалкогольной жировой болезни печени *Porphyromonas gingivalis* обнаружен в ткани печени, кроме того, формируется связывающая ось «рот-кишечник-печень» и приобретает значение бактериальная транслокация *Porphyromonas gingivalis* в системный кровоток, сопровождающаяся циркуляцией медиаторов воспаления и иммунных комплексов, нарушением метаболического, воспалительного и иммунологического гомеостаза. Укрепление здоровья полости рта должно рассматриваться как неотъемлемая часть здорового образа жизни в целях снижения бремени хронических неинфекционных и инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: пародонтит, пародонтальные бактерии, *Porphyromonas gingivalis*, воспалительные заболевания кишечника, неалкогольная болезнь печени, коморбидность

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GEAPSH



Porphyromonas gingivalis is a key periodontal pathogen in the relationship between periodontal and gastroenterological diseases

D.I. Trukhan, M.Yu. Rozhkova

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (12, Lenin Str., Omsk, 644043, Russia)

For citation: Trukhan D.I., Rozhkova M.Yu. *Porphyromonas gingivalis* is a key periodontal pathogen in the relationship between periodontal and gastroenterological diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(12): 77–87. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-77-87

✉ 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
Maria Yu. Rozhkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-7695-149X

Summary

Periodontal diseases are among the most common human ailments. At the beginning of the 21st century, the concept of "periodontal medicine" emerged, examining the relationship between periodontal pathology and other diseases. Currently, over 50 different somatic diseases are associated with periodontal pathology. Among various periodontal microorganisms, *Porphyromonas gingivalis* is considered a key periodontopathogen, potentially correlating with systemic diseases.

We searched the PubMed database for sources published before November 1, 2025, that examined the relationship between *Porphyromonas gingivalis* and the development of systemic diseases. Due to the large number of sources found (1,042), we narrowed the search to consider the relationship between *Porphyromonas gingivalis* and the development of gastrointestinal diseases (193 sources). This review examines the relationship between *Porphyromonas gingivalis* and inflammatory bowel diseases (48 references) and non-alcoholic fatty liver disease (44 references).

The data presented in the review demonstrate that *Porphyromonas gingivalis* is involved in the development and progression of inflammatory bowel diseases through alterations in the intestinal microbiota along the mouth-gut axis, disruption of the intestinal barrier and permeability, release of inflammatory mediators, and impaired immune response. In non-alcoholic fatty liver disease, *Porphyromonas gingivalis* is detected in liver tissue. Furthermore, a connecting mouth-gut-liver axis is formed, and bacterial translocation of *Porphyromonas gingivalis* into the systemic circulation becomes important, accompanied by the circulation of inflammatory mediators and immune complexes, and disruption of metabolic, inflammatory, and immunological homeostasis. Oral health promotion should be considered as an integral part of a healthy lifestyle in order to reduce the burden of chronic non-communicable and communicable diseases.

Keywords: periodontitis, periodontal bacteria, *Porphyromonas gingivalis*, inflammatory bowel disease, non-alcoholic liver disease, comorbidity

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

Заболевания пародонта (гингивит, пародонтоз, пародонтит) относятся к числу широко распространенных заболеваний человека и основной причиной потери зубов у взрослого населения [1, 2]. Признаки хронического воспаления десен отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно 50% населения США [3]. С начала XXI века началось активное изучение связи патологии пародонта с другими заболеваниями организма, что привело к формированию концепции «пародонтальной медицины», рассматривающей эти взаимосвязи [4]. На сегодняшний день с патологией пародонта связано более 50 различных соматических заболеваний [5].

Пародонтит является хроническим стоматологическим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [6]. Американская академия пародонтологии характеризует пародонтит как воспалительное заболевание бактериального происхождения [7]. Заболевания пародонта рассматриваются фактором риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что соответственно может влиять на другие органы и системы организма [8].

Микробиота полости рта человека состоит из более чем 770 различных бактерий, большинство из которых являются грамположительными [9, 10]. Состав ее остается постоянным благодаря гомеостатическому балансу между местной микробиотой и иммунной системой. При патологии пародонта увеличивается процент анаэробных грамотрицательных бактерий. Дисбиоз микробиоты полости рта на фоне плохой/недостаточной гигиены полости рта инициирует

воспаление [11, 12]. Хроническая инфекция пародонта может способствовать развитию системного воспаления по двум основным направлениям: (1) изменение микробиоты 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 [13]; (2) при пероральном приеме пародонтопатических организмов (ось «рот-кишечник») изменение микробиоты полости рта может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника [14].

Porphyromonas gingivalis. Среди различных пародонтальных микроорганизмов *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) считается ключевым агентом, потенциально коррелирующим с системными заболеваниями, ввиду его выраженного влияния на системное воспаление. *P. gingivalis* – грамотрицательный оральный анаэроб, участвующий в патогенезе пародонтита. *P. gingivalis* может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина [15, 16]. На протяжении всей эволюции он разработал уникальные и сложные механизмы, такие как изменение сигнальных путей воспаления, системы комплемента, клеточного цикла и апоптоза, а также взаимодействие с различными рецепторами хозяина, тем самым создавая окружающую среду или модифицируя иммунный ответ хозяина для модуляции всей экосистемы и сохранения в тканях хозяина [17]. При этом он использует группу факторов вирулентности, таких как трипсиноподобные цистеиновые протеазы –гингипаины (GP), липополисахариды (LPS), фимбрии (FimA), везикулы внешней мембраны (OMVs), которые способствуют дерегуляции врожденных иммунных

и воспалительных реакций. Протеолитические ферменты *P. gingivalis* способны расщеплять или трансформировать цитокины, которые участвуют в процессах воспаления [18].

Особо подчеркивается роль *P. gingivalis* как «ключевого» вида биопленок в организации реакции хозяина [19]. Гипотеза краеугольного патогена утверждает, что некоторые микробные патогены с низкой распространенностью могут организовывать воспалительные заболевания путем ремоделирования обычно доброкачественной микробиоты в дисбиотическую [20].

ВЗК и заболевания пародонта

Пародонтит и ВЗК, к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой хронические воспалительные состояния, характеризующиеся микробным дисбиозом и гипериммуновоспалительными реакциями [21, 22]. Эктопическая колонизация кишечника бактериями полости рта способствует воспалению кишечника путем активации иммунных реакций хозяина. Предложена гипотеза «множественного воздействия» в патогенезе воспаления кишечника, опосредованного пародонтитом [22]. 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 [23].

Наличие взаимосвязи между патологией пародонта, пародонтопатическими бактериями и ВЗК подтверждаются эпидемиологическими и клиническими исследованиями [24]. В большинстве исследований [25–33], систематических обзорах и метаанализах [34–39] рассматриваются риски развития патологии пародонта при ВЗК, что позволяет рассматривать пародонтит в качестве внекишечного проявления ВЗК [24].

В менделевском рандомизированном исследовании [40] рассматривалась двунаправленная причинная связь между ВЗК и пародонтитом. Наличие ВЗК было связано с повышенным риском

Нами проведен поиск информационной базы Pubmed источников, опубликованных до 01.11.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь *P. gingivalis* с развитием системных заболеваний. Ввиду большого числа найденных источников (1042), мы сузили поиск рассмотрением взаимосвязи *P. gingivalis* с развитием гастроэнтерологических заболеваний (193 источника). В текущем обзоре мы рассмотрели взаимосвязь *P. gingivalis* с воспалительными заболеваниями кишечника [ВЗК] (48 источников) и неалкогольной жировой болезнью печени [НАЖБП] (44 источника).

пародонтита (отношение шансов [OR] 1,060; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,017–1,105; $P = 0,006$), причем ЯК был связан с пародонтитом в большей степени (OR 1,074; 95% ДИ 1,029–1,122; $P = 0,001$). Пародонтит также продемонстрировал связь с ВЗК (OR 1,065; 95% ДИ 1,013–1,119; $P = 0,014$) и в большей степени был связан с БК (OR 1,100; 95% ДИ 1,038–1,167; $P = 0,001$).

В китайском систематическом обзоре и метаанализе [41] отмечено увеличение общего риска развития ВЗК у пациентов с заболеваниями пародонта (относительный риск (RR) 1,31; 95% ДИ 0,98–1,35). Риск развития ЯК был выше по сравнению с контрольной группой (RR 1,34; 95% ДИ 1,04–1,73).

В тайваньском общенациональном популяционном когортном исследовании (27041 пациент с заболеваниями пародонта и 108149 без патологии пародонта) [42] выявлен повышенный риск развития ЯК в группе лиц с патологией пародонта (отношение рисков [HR] 1,56; 95% ДИ: 1,13–2,15; $p < 0,05$). В общенациональном групповом исследовании [43] южнокорейского населения (1092825 человек с пародонтитом) отмечен более высокий риск развития ЯК у лиц с пародонтитом, по сравнению с лицами без пародонтита (HR 1,091; 95% ДИ 1,008–1,182).

В нескольких исследованиях показано, что наличие пародонтита ассоциируется с более выраженной клинической симптоматикой у пациентов с БК [44, 45, 46].

Porphyromonas gingivalis и ВЗК

В китайском обзоре [47] отмечается, что инвазивные микроорганизмы, такие как *P. gingivalis* и ряд других играют ключевую роль в коморбидности заболеваний пародонта и ВЗК. Важная роль миграции и последующей колонизации *P. gingivalis* с последующей индукцией Т-клеток, реагирующих на микробы в кишечнике, отмечена в американском обзоре [48].

CD4+ Т-клетки (Т-хелперы) играют ключевую роль во многих иммуновоспалительных заболеваниях, опосредованных микробной флорой, особенно при ВЗК. Экстракт *P. gingivalis* в эксперименте у мышей индуцировал апоптоз CD4+ Т-клеток и повышал экспрессию фактора транскрипции (RoRyt), ассоциированного с Т-хелперами 17 (Th17), и продукцию провоспалительных цитокинов

интерлейкина (IL)-17 и IL-6, но снижал экспрессию незаменимого Т-регуляторного (Treg) связанного транскрипционного фактора Foxp3 и продукцию противовоспалительных факторов TGF- β и IL-10 через путь TLR4 [49].

Уникальный бактериальный фермент пептидил-аргининдеиминаза (PAD) *P. gingivalis*, рассматривается в качестве еще одного фактора вирулентности *P. gingivalis* и может усугублять тяжесть экспериментального ЯК, посредством увеличения количества провоспалительных клеток Th17 и продукции IL-17, и снижения количество противовоспалительных регуляторных Т-клеток (Tregs) и продукции IL-10 в селезенке мышей с ЯК [50].

PAD обладает способностью превращать остаток аргинина в белках в цитруллин и приводит

к образованию аутоантител к циклическому цитруллинированному пептиду (АСРА) и нарушению иммунотолерантности [51, 52]. Цитруллинирование белка изменяет структуру и функцию белка; следовательно, PAD может участвовать в дерегуляции сигнальной сети хозяина и уклонении от иммунного ответа [53]. Аутоиммунные антитела против цитруллинированных белков высокоспецифичны для РА и рассматриваются как симптом и потенциальная причина заболевания [53, 54]. Иммунный ответ при ВЗК также может включать образование АСРА [55], аналогичных антителам, наблюдаемым при ревматоидном артрите [53, 54, 56], тропных к цитруллинированным антигенам бактерий полости рта. Нейтрофилы, образующие внеклеточные ловушки (NET), содержащие цитруллинированные белки, могут усиливать антигенную нагрузку, способствуя воспалению и повреждению тканей, характерному для ВЗК [57, 58].

P. gingivalis также усугубляет воспалительный процесс слизистой оболочки кишечника, подавляя путь расщепления кишечной микробиотой линолевой кислоты (LA), которая является целевым метаболитом, определяющим степень воспаления, и приводит к дисбалансу Th17/Treg-клеток [59].

В японском экспериментальном исследовании [60] продемонстрировано участие еще одного фактора вирулентности GP, который значительно увеличивал тяжесть колита, нарушал эпителиальный барьер толстой кишки, снижая экспрессию белков плотных контактов *in vivo*. Анализы проницаемости *in vitro* с использованием линии эпителиальных клеток кишечника предполагают специфическое для *P. gingivalis* нарушение эпителиального барьера [60]. Возможный механизм реализуется через CD4+ T-клетки, которые продуцируют IL-9 [61].

В составе микробиоты кишечника пациентов с ВЗК обнаружен избыток условно-патогенных бактерий-комменсаллов ротовой полости. Эктопическая колонизация некоторых бактерий полости рта, включая подмножество *P. gingivalis*, может привести к разрушению эпителиального барьера кишечника, избыточной секреции провоспалительных цитокинов, запуску иммунных нарушений и дисбалансу кишечного микробиоценоза [62, 63], что провоцирует усугубление вялотекущего кишечника воспаления [64]. Так, пероральное введение мышам C57BL/6 в японском исследовании [63] *P. gingivalis* значительно изменило микробиоту кишечника, с увеличением доли типа Bacteroidetes, уменьшением доли типа Firmicutes и повышением уровня эндотоксина (который представляет собой LPS *P. gingivalis* – компонент внешней мембраны) в сыворотке. В тканях кишечника была снижена экспрессия генов белков плотных межклеточных контактов tjp-1 и окклюдина, обеспечивающих стабилизацию кишечной стенки. Более высокие количества бактериальной ДНК были обнаружены в печени инфицированных мышей. Изменения микробиоты кишечника предшествовали развитию системного воспаления.

Ученые из Тайваня [65] отметили, что численность Porphyromonadaceae в образцах фекалий существенно различалась у пациентов с болезнью Крона и добровольцев из контрольной группы.

В экспериментальной части работы после интра-ректальной имплантации *P. gingivalis* – индекс активности заболевания, потеря эпителия толстой кишки и инфильтрация воспалительных клеток усиливались. Кроме того, TNF-α (фактор некроза опухолей-α) и IL-6 показали самые высокие уровни в толстой кишке, инфицированной *P. gingivalis*. Таким образом, имплантация *P. gingivalis* в прямую кишку ухудшает клинические симптомы колита у мышей.

Китайские ученые отмечают, что пародонтопатические бактерии, такие как *P. gingivalis*, могут действовать как «микробный мостик» между пародонитом и ВЗК, а среди иммунных механизмов – клеточный ответ Th17 и секретируемые провоспалительные факторы IL-1β, IL-6. и TNF-α играют ключевую роль в развитии обоих заболеваний [66].

Нарушение эпителиального барьера увеличивает проницаемость кишечника [67] и может способствовать проникновению патогенов, тем самым вызывая инфекцию и/или хроническое воспаление [68]. Пероральный прием *P. gingivalis*, изменяя микробиоту кишечника, приводит к нарушению проницаемости кишечника [62, 69].

В китайском исследовании [70] изучалось анти-микробное действие месалазина *in vitro* на *P. gingivalis*, включая наблюдение за морфологическими изменениями на поверхности *P. gingivalis*. Полученные результаты показали, что концентрации месалазина от 0,5 до 2 мг/мл значительно ингибировали пролиферацию *P. gingivalis* в течение 72 часов. Проточная цитометрия выявила значительное снижение количества жизнеспособных клеток после обработки месалазином. В нанометровом масштабе месалазин вызывал смятие и разрыв поверхности *P. gingivalis*, нарушая целостность клеточной мембраны. Месалазин не только подавлял образование биопленок зубного налета *P. gingivalis* и полимикробными сообществами, но и разрушал уже существующие биопленки, нарушал целостность клеточной мембраны *P. gingivalis* и подавлял экспрессию факторов вирулентности. Лечение месалазином у экспериментальных животных замедлило резорбцию альвеолярной кости, уменьшило воспаление тканей пародонта и улучшило состав пародонтальной флоры до более здорового состояния [70].

Приведенные в обзоре данные об участии *P. gingivalis* в развитии и прогрессировании ВЗК позволяют дать обобщенную характеристику его роли. Так, появление и размножение *P. gingivalis* в кишечнике непосредственно является признаком нарушения нормальной кишечной микробиоты [48, 62, 63]. *P. gingivalis* усугубляет эти нарушения, посредством создания провоспалительной среды, изменения условий обитания, что угнетает рост полезных симбиотных бактерий (например, продуцирующих бутират) и способствует размножению других условно-патогенных микроорганизмов [59, 71, 72].

Индукция воспаления *P. gingivalis* может нарушить баланс в работе бокаловидных клеток, производящих основные гликопротеины слизи (муцины), что приводит к истончению слизистого слоя или изменению его свойств, делая его более проницаемым для других бактерий и их токсинов [73].

В итоге снижается барьерная функция и поддерживается порочный круг воспаления [61, 64, 68].

GP *P. gingivalis* способны напрямую расщеплять белки (окклюдин, клаудины и ZO-1), составляющие основу плотных контактов (tight junctions) между клетками кишечного эпителия [60, 61, 68, 69]. Разрушение плотных межэпителиальных контактов приводит к увеличению пространства между клетками. *P. gingivalis* и факторы вирулентности (например, LPS) могут запускать апоптоз энтероцитов [74, 75]. Это приводит к «прореживанию» защитного клеточного слоя и повышению парacellularной проницаемости (вещества начинают проходить между клетками, а не через них) [62, 69]. Нарушениям проницаемости кишечного барьера отводится ключевая роль в патогенезе ВЗК [76, 77].

Ключевым механизмом повреждения является активация *P. gingivalis* мощного иммунного ответа и хронического воспаления [48, 49]. Клетки кишечника (энтероциты, иммунные клетки) имеют на своей поверхности рецепторы, такие как Toll-like рецепторы (TLR), в частности TLR2 и TLR4, которые распознают LPS и другие факторы вирулентности *P. gingivalis* [49]. Стимуляция этих рецепторов через

внутриклеточный сигнальный путь NF-κB [78] приводит к массовой выработке провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF-α, IL-1β, IL-6, и ряда других [49, 65, 66]. Эти цитокины привлекают в стенку кишечника нейтрофилы, макрофаги и другие иммунные клетки [57, 58], которые, пытаясь уничтожить возникшую угрозу, добавляют дополнительные повреждающие вещества, тем самым усугубляя повреждение тканей.

P. gingivalis манипулирует иммунным ответом хозяина, вызывая его дисрегуляцию. *P. gingivalis* может подавлять некоторые защитные механизмы, чтобы обеспечить свое выживание, и при этом усиленно стимулирует выброс провоспалительных цитокинов. Эта особенность позволяет *P. gingivalis* персистировать в очаге, поддерживая «медленное», «вялотекущее» воспаление, которое постоянно повреждает ткань [50, 59].

Таким образом, в совокупности *P. gingivalis* участвует в развитии и прогрессировании ВЗК посредством изменения микробиоты кишечника, нарушения кишечного барьера и проницаемости, высвобождения медиаторов воспаления и нарушения иммунного ответа [79, 80].

НАЖБП и заболевания пародонта

Наличие общих факторов риска безусловно предполагает опосредованное взаимовлияние патологии пародонта и НАЖБП [81]. Взаимосвязи между патологией пародонта, пародонтопатическими бактериями и НАЖБП подтверждаются перекрестными и когортными эпидемиологическими и клиническими исследованиями.

В ходе американского исследования [82] среди 11914 лиц латиноамериканского происхождения отмечено повышение частоты НАЖБП у пациентов с пародонтитом и глубиной зондирующего кармана (PD) ≥ 4 мм (<30% пораженных участков) – RR составил 1,19 (95% ДИ 1,03–1,38), а с поражением ≥30% участков – RR 1,39 (95% ДИ 1,02–1,90). Сходная тенденция была выявлена в немецком исследовании [83]: заболеваемость НАЖБП была повышена у пациентов при наличии <30% пораженных участков (RR 1,28, 95% ДИ 0,84–1,95) и у пациентов с наличием ≥30% пораженных участков (RR 1,60, 95% ДИ 1,05–2,43) по сравнению с пациентами без пародонтита. Японские ученые [84] рассматривают наличие PD ≥ 4 мм в качестве фактора риска НАЖБП, так в проведенном поперечном исследовании (1226 участников), среди пациентов с НАЖБП наблюдалась значительно более высокая распространенность PD ≥ 4 мм (86,7%), чем у лиц без НАЖБП (72,9%, $P < 0,05$). Наблюдалась статистически значимая разница в скорректированных OR наличия PD ≥ 4 мм для пациентов с НАЖБП (OR 1,881, 95% ДИ 1,184–2,987, $P < 0,01$) [84].

В европейском когортном 13-летнем исследовании [85] коэффициенты риска поражения печени, связанного с заболеваниями пародонта, по регрессии Кокса был повышен среди пациентов с НАЖБП или злоупотребляющими алкоголем на исходном уровне, и составил для пародонтита

легкой и средней степени тяжести 2,12 (95% ДИ 0,98–4,58), а для запущенного пародонтита 3,69 (95% ДИ 1,79–7,60).

В исследовании ученых из Германии и США [86] пародонтит был положительно связан с более высокой распространенностью НАЖБП, и эта связь модифицировалась уровнями С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке. Перекрестные исследования также показали, что тяжесть заболевания пародонта значительно коррелирует с уровнями маркеров повреждения печени в крови, КТ и УЗИ-признаками повреждения печени и, а также индексов оценки степени жировой дистрофии и фиброза печени. Так, частота пародонтита (PD ≥ 4 мм) у женщин была значительно выше при повышенных уровнях аспаратаминотрансферазы [АСТ] ($P < 0,01$), аланинаминотрансаминазы [АЛТ] ($P < 0,01$) и холинэстеразы ($P < 0,001$) в сыворотке крови [87], у мужчин наличие пародонтита в логистическом регрессионном анализе было связано с повышенным уровнем АЛТ (OR 2,3; 95% ДИ 1,0–5,2; $P < 0,05$) [88].

Исследования, выполненные в 2024 году, с применением двунаправленного двухвыборочного менделевского рандомизационного анализа с использованием генетических маркеров показали, что хронический пародонтит может повышать риск НАЖБП [89], а НАЖБП повышает риск пародонтита [90].

В настоящее время для объяснения связи патологии пародонта и патологии печени предложены два пути, а именно гематогенная и энтеральная диффузия гепатотоксических компонентов [91]. Гематогенная диффузия вызывается медиаторами воспаления и микроорганизмами, проходящими через системный кровоток из-за гиперпроницаемости карманного эпителия

и микроизъязвления в воспаленной ткани пародонта [92]. Другим возможным путем, связывающим полость рта с печенью, является энтеральная диффузия – транспортировка бактерий полости рта через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), что приводит к нарушениям микробиоты кишечника [91]. Нарушение кишечного микробиоценоза провоцирует повреждение печени при НАЖБП посредством изменений бактериального состава кишечной флоры и ее метаболитов [93].

Porphyromonas gingivalis и НАЖБП

Участие *P. gingivalis* в развитии НАЖБП продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях.

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что *P. gingivalis* и ряд других пародонтопатических бактерий, опосредованно через изменение микробиоценоза кишечника, могут приводить к развитию инсулинорезистентности, глюкозотоксичности, воспалительным изменениям печени, отложению жира и развитию фиброза [62, 63, 97].

Индукцированный LPS *P. gingivalis* (Pg-LPS) пародонтит усиливал экспрессию воспалительных цитокинов: IL-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, активатора рецепторов лиганда NF-каппаВ и колониестимулирующего фактора макрофагов, в сочетании с образованием остеокластов и потерей альвеолярной костной массы [98]. Лигатурно-индуцированный пародонтит с инфекцией *P. gingivalis* у крыс, получавших диету с высоким содержанием жиров, не только усугублял резорбцию альвеолярной кости, но вызывал повышение уровня глюкозы в крови натощак, маркеров цитолиза и системного воспаления [99]. На фоне диеты с высоким содержанием жиров (HFD) в группе *P. gingivalis* (+) отмечалось увеличение уровней АЛТ, АСТ и СРБ [100]. Экспериментальный пародонтит, индуцированный *P. gingivalis*, у крыс/мышей со стеатозом печени приводит к прогрессированию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), за счет повышения уровня эндотоксина (Pg-LPS), образующегося в результате инфекции *P. gingivalis* [100, 101], а также повышения уровня аминокислот с разветвленной цепью [102].

В японском клинико-экспериментальном исследовании [103] частота обнаружения *P. gingivalis* у пациентов с НАЖБП была значительно выше, чем у пациентов контрольной группы без НАЖБП (46,7% против 21,7%, OR 3,16). Кроме того, частота обнаружения *P. gingivalis* у пациентов с НАСГ была заметно выше, чем у пациентов без НАЖБП (52,0%, OR 3,91). Большая часть FimA *P. gingivalis*, выявленных у больных НАЖБП, относилась к инвазивным генотипам, особенно II типа (50,0%). В экспериментальной части исследования показано [103], что инфекция *P. gingivalis* типа II на модели мышей с НАЖБП ускоряла прогрессирование НАЖБП.

В клинической части исследования японских гастроэнтерологов [104] была выявлена статистически значимая корреляция между прогрессированием фиброза и титрами антител к *P. gingivalis*, содержащему FimA IV типа ($P = 0,0081$).

А изменение микробиоты полости рта вследствие пародонтита приводит к НАЖБП через ось «рот-кишечник-печень», основанную на тесной взаимосвязи между кишечником и печенью с помощью энтерогепатического кровообращения [91, 94, 95]. Японскими учеными даже предложены термины «неалкогольная жировая болезнь печени, связанная с заболеваниями пародонта» и «неалкогольный стеатогепатит, связанный с заболеваниями пародонта» [96].

В экспериментальной части фиброз и стеатоз были более выражены у мышей HFD Pg(+) по сравнению с мышами HFD Pg(-).

В клинической части другого японского исследования [105] при использовании метода иммуногистохимического окрашивания отмечено наличие *P. gingivalis* в ткани печени у пациентов с НАСГ. Присутствие *P. gingivalis* в печени было связано с выраженным фиброзом печени. В экспериментальной части исследования [105] продемонстрировано, что инфекция *P. gingivalis* играет важную роль в прогрессировании НАСГ посредством активации LPS-ассоциированного сигнального пути TLR2 и воспалительных процессов.

P. gingivalis может накапливаться в печени, где его FimA связываются с Toll-подобным рецептором 2 (TLR2), рецептором комплемента 3 (CR3) и хемокиновым рецептором 4 (CXCR4), запуская различные иммунные реакции, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП [106].

В южнокорейском исследовании [107] показано, что *P. gingivalis* может усугублять прогрессирование НАЖБП через путь CD36-PPAR γ в мышечных моделях. *P. gingivalis* инициирует воспаление в гепатоцитах, зависящее от ферроптоза, посредством активации сигнального пути NF- κ B [108].

В обзоре китайских ученых [109], посвященном роли везикул внешней мембраны, полученных от пародонтальных патогенов, при НАЖБП отмечено, что OMVs *P. gingivalis* способствуют развитию НАЖБП, стимулируя клетки Купфера к продукции воспалительных факторов и вызывают активацию клеток Ито (звездчатых клеток печени). В экспериментальных исследованиях на мышечных моделях была показана способность *P. gingivalis* активировать клетки Ито (ключевые эффекторные клетки при фиброзе печени) через TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста бета-1) и выработку галактолектина-3 (Galectin-3) из клеток Ито и гепатоцитов, что усугубляет фиброз при НАЖБП [110].

В экспериментальном исследовании [111] было продемонстрировано, что пероральное введение *P. gingivalis* усугубляет гипергликемию натощак и постпрандиальную гипергликемию ($P < 0,05$) в сочетании со значительным ($P < 0,01$) увеличением резорбции зубной альвеолярной кости. Изменение микробиоты кишечника, при пероральном введении *P. gingivalis* приводит к нарушениям энтерогепатического метаболизма, повышает уровень гипергликемии на модели мышей с ожирением и диабетом 2 типа [111], способствует прогрессированию

НАЖБП [112], нарушая как метаболические, так и иммунологические пути [113]. В североирландском исследовании [114] показано, что наличие *P. gingivalis* ($p < 0,01$) в зубном налете было связано с повышенным уровнем СРБ на 20% (95ДИ 4–35%).

Пероральный прием *P. gingivalis* может вызывать нарушение проницаемости кишечника [62, 94]. Так, у мышей, которым перорально вводили *P. gingivalis*, уровни эндотоксина в крови имели тенденцию к повышению, тогда как экспрессия генов белков плотных соединений в подвздошной кишке была значительно снижена.

В японском клиническом исследовании у 164 пациентов с НАЖБП [115] *P. gingivalis* был идентифицирован в ротовой жидкости с помощью ПЦР. Стеатоз и жесткость печени оценивали с помощью вибрационной транзиентной эластографии (VCTE) и магнитно-резонансной томографии/эластографии (МРТ). У пациентов с НАЖБП наличие *P. gingivalis* в ротовой жидкости коррелировало с жесткостью печени, определенной с помощью магнитно-резонансной эластографии ($P < 0,0001$). У пациентов с НАЖБП и выраженным фиброзом при магнитно-резонансной эластографии наблюдалось значительно повышенная активность эндотоксина (Pg-LPS) *P. gingivalis*. У лиц с наличием более 10 пародонтальных карманов с PD ≥ 4 мм, была значительно повышена жесткость печени как по VCTE, так и по МРТ.

Эрадикация *P. gingivalis* у мышей с НАЖБП азитромицином (местно и/или системно) в японском исследовании замедляла прогрессирование НАЖБП [116].

Суммируя приведенные данные о роли *P. gingivalis* в развитии и прогрессировании НАЖБП можно к описанным выше характеристикам взаимосвязи *P. gingivalis* и ВЗК добавить ряд специфических особенностей. Если, в основе связи *P. gingivalis*

и ВЗК лежит транслокация пародонтопатических организмов по оси «рот-кишечник», то при патологии печени, связанной с кишечником энтерогепатическим кровообращением, формируется ось «рот-кишечник-печень» [91, 94, 95].

Транзиторная бактериемия *P. gingivalis* после инвазивных стоматологических процедур или повседневной профилактической деятельности [117, 118] позволяют *P. gingivalis* и другим пародонтопатическим бактериям проникать в печень и другие органы и системы организма [91, 94, 95], участвовать в местном патогенезе. Кроме того, бактериальная транслокация *P. gingivalis* в системный кровоток сопровождается циркуляцией медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [13]. *P. gingivalis* обнаружен в ткани печени [104, 105], соответственно, благодаря множественным факторам вирулентности, может инициировать воспалительные и иммунные реакции, непосредственно взаимодействовать с гепатоцитами, клетками Купфера, клетками Ито [109, 110], способствовать развитию стеатоза, стеатогепатита и фиброза *P. gingivalis* посредством изменения микробиоценоза кишечника может приводить к метаболическим нарушениям, прежде всего нарушениям углеводного (гипергликемия, инсулинорезистентность) [111, 113] и жирового [119] обмена, которые также способствуют формированию НАЖБП.

Таким образом, согласно клиническим и фундаментальным исследованиям *P. gingivalis* является прямым фактором риска НАЖБП: *P. gingivalis* обнаруживается в печени, изменяет микробиоту кишечника, вызывает системные изменения и системные нарушения, нарушая метаболический, воспалительный и иммунологический гомеостаз [113, 120].

Заключение

В представленном обзоре мы обобщили воздействие *P. gingivalis* на ВЗК и НАЖБП. Учитывая высокую распространенность заболеваний пародонта и глобальный рост ВЗК и НАЖБП, их взаимосвязь имеет большое клиническое значение для реальной практики и общественного здравоохранения.

В настоящее время нет никаких сомнений в том, что болезни пародонта, безусловно, можно предотвратить и контролировать, как и *P. gingivalis*, и его следует рассматривать как модифицируемый фактор заболеваний. Снижение нагрузки *P. gingivalis* с помощью пародонтального вмешательства имеет потенциальную пользу для здоровья полости рта и прямое или косвенное положительное

влияние на общее состояние здоровья, даже если это предотвращает возможность такой связи. Контроль *P. gingivalis* следует рассматривать как возможную стратегию профилактики лечения заболеваний, связанных с патологией пародонта и пародонтальной микробиотой. Предлагаемые подходы включают антибиотики широкого спектра действия и специфические ингибиторы, нацеленные на *P. gingivalis* [121].

Укрепление здоровья полости рта должно рассматриваться как неотъемлемая часть здорового образа жизни в целях снижения бремени хронических неинфекционных и инфекционных заболеваний.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.И. Трухан
Написание текста – Д.И. Трухан
Обзор литературы – Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова
Анализ материала – Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова
Редактирование – Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова
Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, М.Ю. Рожкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry I. Trukhan
Text development – Dmitry I. Trukhan
Literature review – Dmitry I. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova
Material analysis – Dmitry I. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova
Editing – Dmitry I. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova
Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Maria Yu. Rozhkova

Литература | References

- Balta M.G., Papathanasiou E., Blix I.J., Van Dyke T.E. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2021 Jul;100(8):798–809. doi: 10.1177/0022034521995157.
- O'Dwyer M.C., Furgal A., Furst W. et al. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014. *J Am Board Fam Med*. 2023 Apr 3;36(2):313–324. doi:10.3122/jabfm.2022.220207R1.
- Kassebaum N.J., Smith A.G.C., Bernabé E. et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res*. 2017;96(4):380–7. doi: 10.1177/0022034517693566.
- Williams R.C., Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology. *Periodontology*. 2000 2000, 23, 9–12 doi: 10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x.
- Pai S.L., 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.
- Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит [Clinical recommendations (treatment protocols) for the diagnosis of periodontitis]. (In Russ.) Available at: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30–09–2014. (Accessed Date: 2025, Oct. 31).
- Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30–09–2014/
- Van Dyke T.E., Starr J.R. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2013 Dec 16;2(6): e000657. doi: 10.1161/JAHA.113.000657.
- Badran Z., Struillou X., Verner C. et al. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? *Med Hypotheses*. 2015 Jun;84(6):555–6. doi: 10.1016/j.mehy.2015.02.013.
- Xu W., Zhou W., Wang H., Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:45–84. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
- Borsa L., Dubois M., Sacco G., Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9312. doi: 10.3390/ijerph18179312.
- Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A. et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134–44. doi: 10.1111/j.1600–051x.1998.tb02419.x.
- Pizzo G., Guiglia R., Lo Russo L., Campisi G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med*. 2010;21(4):496–502. doi: 10.1016/j.ejim.2010.07.011.
- Li X., Kolltveit K.M., Tronstad L., Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:547–558. 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.
- Yilmaz Ö. The chronicles of *Porphyromonas gingivalis*: the microbium, the human oral epithelium and their interplay. *Microbiology (Reading)*. 2008 Oct;154(Pt 10):2897–2903. doi: 10.1099/mic.0.2008/021220–0.
- Olsen I., Lambris J.D., Hajishengallis G. *Porphyromonas gingivalis* disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiol*. 2017 Jun 30;9(1):1340085. doi: 10.1080/20002297.2017.1340085.
- Chopra A., Bhat S.G., Sivaraman K. *Porphyromonas gingivalis* adopts intricate and unique molecular mechanisms to survive and persist within the host: a critical update. *J Oral Microbiol*. 2020 Aug 3;12(1):1801090. doi: 10.1080/20002297.2020.1801090.
- Xu W., Zhou W., Wang H., Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:45–84. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001.
- Bostanci N., Belibasakis G.N. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;333:1–9. doi: 10.1111/j.1574–6968.2012.02579.x.
- Hajishengallis G., Darveau R.P., Curtis M.A. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10:717–725. doi: 10.1038/nrmicro2873.
- 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.
- Tanwar H., Gnanasekaran J.M., Allison D. et al. Unravelling the Oral-Gut Axis: Interconnection Between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease, Current Challenges, and Future Perspective. *J Crohns Colitis*. 2024 Aug 14;18(8):1319–1341. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae028.
- 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.
- Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Y. Comorbidity of inflammatory bowel diseases and periodontal pathology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(15):215–223. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2024–373.
- Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность воспалительных заболеваний кишечника и патологии пародонта. Медицинский совет. 2024;18(15):215–223. doi: 10.21518/ms2024–373.
- Brito F., de Barros F.C., Zaltman C. et al. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol*. 2008 Jun;35(6):555–60. doi: 10.1111/j.1600–051X.2008.01231.x.
- Habashneh R.A., Khader Y.S., Alhumouz M.K. et al. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontal Res*. 2012 Jun;47(3):293–8. doi: 10.1111/j.1600–0765.2011.01431.x.
- Vavricka S.R., Manser C.N., Hediger S. et al. Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Dec;19(13):2768–77. doi: 10.1097/01.MIB.0000438356.84263.3b.
- Koutsochristou V., Zellos A., Dimakou K. et al. Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1839–46. doi: 10.1097/MIB.0000000000000452.
- Chi Y.C., Chen J.L., Wang L.H. et al. Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Oct;33(10):1437–1444. doi: 10.1007/s00384–018–3117–4.
- Yu H.C., Chen T.P., Chang Y.C. Inflammatory bowel disease as a risk factor for periodontitis under Taiwanese

- National Health Insurance Research database. *J Dent Sci*. 2018 Sep;13(3):242–247. doi: 10.1016/j.jds.2018.03.004.
31. Zhang L., Gao X., Zhou J. et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Int Dent J*. 2020 Jun;70(3):227–236. doi: 10.1111/idj.12542.
 32. Bertl K., Burisch J., Pandis N. et al. Periodontitis prevalence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease – PPCC: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2022 Dec;49(12):1262–1274. doi: 10.1111/jcpe.13615.
 33. 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.
 34. Papageorgiou S.N., Hagner M., Nogueira A.V. et al. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2017 Apr;44(4):382–393. doi: 10.1111/jcpe.12698.
 35. She Y.Y., Kong X.B., Ge Y.P. et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020 Mar 12;20(1):67. doi: 10.1186/s12903–020–1053–5.
 36. Zhang Y., Qiao D., Chen R. et al. 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.
 37. Lorenzo-Pouso A.I., Castelo-Baz P., Rodriguez-Zorrilla S. et al. 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.
 38. Domokos Z., Uhrin E., Szabó B. et al. Patients with inflammatory bowel disease have a higher chance of developing periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 8;9:1020126. doi: 10.3389/fmed.2022.1020126.
 39. Naghsh N., Karimi F., Tarrahi M.J., Rahimi A. Evaluation of the association between periodontitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and Meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2025 Aug 18;25(1):594. doi: 10.1186/s12876–025–04181–7.
 40. Wang Z., Li S., Tan D. et al. Association between inflammatory bowel disease and periodontitis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *J Clin Periodontol*. 2023 Jun;50(6):736–743. doi: 10.1111/jcpe.13782.
 41. Zhang Y., Bian C., Yu C. et al. Bidirectional association between oral diseases caused by plaque and the inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Jpn Dent Sci Rev*. 2025 Dec;61:7–21. doi: 10.1016/j.jdsr.2025.02.001.
 42. Lin C.Y., Tseng K.S., Liu J.M. et al. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Nov 21;15(11):2602. doi: 10.3390/ijerph15112602.
 43. Kang E.A., Chun J., Kim J.H. et al. Periodontitis combined with smoking increases risk of the ulcerative colitis: A national cohort study. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 7;26(37):5661–5672. doi: 10.3748/wjg.v26.i37.5661.
 44. Imai J., Ichikawa H., Kitamoto S. et al. A potential pathogenic association between periodontal disease and Crohn's disease. *JCI Insight*. 2021 Dec 8;6(23):e148543. doi: 10.1172/jci.insight.148543.
 45. Živić M., Zdravković N., Stojanović B. et al. Association of Periodontal Disease with Activity of Crohn's Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Dec 12;59(12):2154. doi: 10.3390/medicina59122154.
 46. Zilberstein N.F., Engen P.A., Swanson G.R. et al. The Bidirectional Effects of Periodontal Disease and Oral Dysbiosis on Gut Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2025 Apr 4;19(4):jjae162. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjae162.
 47. Cai Z., Zhu T., Liu F. et al. Co-pathogens in Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 20;8:723719. doi: 10.3389/fmed.2021.723719.
 48. Lam G.A., Albarrak H., McColl C.J. et al. The Oral-Gut Axis: Periodontal Diseases and Gastrointestinal Disorders. *Inflamm Bowel Dis*. 2023 Jul 5;29(7):1153–1164. doi: 10.1093/ibd/izac241.
 49. Jia L., Wu R., Han N. et al. *Porphyromonas gingivalis* and *Lactobacillus rhamnosus* GG regulate the Th17/Treg balance in colitis via TLR4 and TLR2. *Clin Transl Immunology*. 2020 Nov 24;9(11):e1213. doi: 10.1002/cti2.1213.
 50. Zhao X., Liu J., Zhang C. et al. *Porphyromonas gingivalis* exacerbates ulcerative colitis via *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase. *Int J Oral Sci*. 2021 Sep 30;13(1):31. doi: 10.1038/s41368–021–00136–2.
 51. González-Febles J., Sanz M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontol*. 2000. 2021 Oct;87(1):181–203. doi: 10.1111/prd.12385.
 52. Krutyholowa A., Strzelec K., Dziedzic A. et al. Host and bacterial factors linking periodontitis and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13 doi: 10.3389/fimmu.2022.980805.
 53. Koziel J., Mydel P., Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Mar;16(3):408. doi: 10.1007/s11926–014–0408–9.
 54. de Molon R.S., Rossa C. Jr., Thurlings R.M. et al. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 13;20(18):4541. doi: 10.3390/ijms20184541.
 55. Koutroubakis I.E., Karmiris K., Bourikas L. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in inflammatory bowel disease patients with or without arthritic manifestations. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Apr;13(4):504–5. doi: 10.1002/ibd.20038.
 56. Wegner N., Lundberg K., Kinloch A. et al. J. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010 Jan;233(1):34–54. doi: 10.1111/j.0105–2896.2009.00850.x.
 57. Drury B., Hardisty G., Gray R.D., Ho G.T. Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Mechanisms and Clinical Translation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(1):321–333. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.002.
 58. Dos Santos Ramos A., Viana G.C.S., de Macedo Brigido M., Almeida J.F. Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel diseases: Implications in pathogenesis and therapeutic targets. *Pharmacol Res*. 2021 Sep;171:105779. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105779.
 59. Jia L., Jiang Y., Wu L. et al. *Porphyromonas gingivalis* aggravates colitis via a gut microbiota-linoleic acid metabolism-Th17/Treg cell balance axis. *Nat Commun*. 2024 Feb 22;15(1):1617. doi: 10.1038/s41467–024–45473-y.
 60. Tsuzuno T., Takahashi N., Yamada-Hara M. et al. Ingestion of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates colitis via intestinal epithelial barrier disruption in mice. *J Periodontol Res*. 2021 Apr;56(2):275–288. doi: 10.1111/jre.12816.
 61. Sohn J., Li L., Zhang L. et al. *Porphyromonas gingivalis* indirectly elicits intestinal inflammation by altering the gut microbiota and disrupting epithelial barrier function through IL9-producing CD4+ T cells. *Mol Oral Microbiol*. 2022 Apr;37(2):42–52. doi: 10.1111/omi.12359.

62. Arimatsu K., Yamada H., Miyazawa H. et al. Oral pathobiome induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep.* 2014;4:4828. doi: 10.1038/srep04828.
63. Nakajima M., Arimatsu K., Kato T. et al. Oral Administration of *P. gingivalis* Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PLoS One.* 2015;10: e0134234. doi: 10.1371/journal.pone.0134234.
64. 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.
65. Lee Y.C., Liu C.Y., Lee C.L. et al. The Periodontopathic Pathogen, *Porphyromonas gingivalis*, Involves a Gut Inflammatory Response and Exacerbates Inflammatory Bowel Disease. *Pathogens.* 2022 Jan 11;11(1):84. doi: 10.3390/pathogens11010084.
66. 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.
67. Kinashi Y., Hase K. Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol.* 2021 Apr 22;12:673708. doi: 10.3389/fimmu.2021.673708.
68. Picchianti-Diamanti A., Rosado M.M., D’Amelio R. Infectious agents and inflammation: the role of microbiota in autoimmune arthritis. *Front Microbiol.* 2018;8 doi: 10.3389/fmicb.2017.02696.
69. Kobayashi T., Iwaki M., Nakajima A. et al. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: Gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 11689 doi: 10.3390/ijms231911689.
70. Wang Y., Ma J., Wang H. et al. Mesalazine: a novel therapeutic agent for periodontitis via regulation of periodontal microbiota and inhibiting *Porphyromonas gingivalis*. *Front Microbiol.* 2025 Jan 22;16:1531258. doi: 10.3389/fmicb.2025.1531258.
71. Kobayashi R., Ogawa Y., Hashizume-Takizawa T., Kurita-Ochiai T. Oral bacteria affect the gut microbiome and intestinal immunity. *Pathog Dis.* 2020 Apr 1;78(3): ftaa024. doi: 10.1093/femspd/ftaa024.
72. Recharla N., Geesala R., Shi X.Z. Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Nutrients.* 2023 May 11;15(10):2275. doi: 10.3390/nu15102275.
73. Seo Y., Oh S.J., Ahn J.S. et al. Implication of *Porphyromonas gingivalis* in colitis and homeostasis of intestinal epithelium. *Lab Anim Res.* 2019 Dec 4;35:26. doi: 10.1186/s42826-019-0029-6.
74. Carvalho-Filho P.C., Moura-Costa L.F., Pimentel A.C.M. et al. Apoptosis Transcriptional Profile Induced by *Porphyromonas gingivalis* Hmu Y. *Mediators Inflamm.* 2019 Mar 18;2019:6758159. doi: 10.1155/2019/6758159.
75. Fan R., Zhou Y., Chen X. et al. *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles Promote Apoptosis via msRNA-Regulated DNA Methylation in Periodontitis. *Microbiol Spectr.* 2023 Feb 14;11(1): e0328822. doi: 10.1128/spectrum.03288-22.
76. Michielan A., D’Inca R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:628157. doi: 10.1155/2015/628157.
77. Di Vincenzo F., Del Gaudio A., Petito V. et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024 Mar;19(2):275–293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w.
78. Groeger S., Jarzina F., Domann E., Meyle J. *Porphyromonas gingivalis* activates NFκB and MAPK pathways in human oral epithelial cells. *BMC Immunol.* 2017 Jan 5;18(1):1. doi: 10.1186/s12865-016-0185-5.
79. Huang X., Li Y., Zhang J., Feng Q. Linking Periodontitis with Inflammatory Bowel Disease through the Oral-Gut Axis: The Potential Role of *Porphyromonas gingivalis*. *Biomedicines.* 2024 Mar 19;12(3):685. doi: 10.3390/biomedicines12030685.
80. Akash H., Pandis N., Manschiebel W. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Animal Models on the Possible Link Between Periodontitis and Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2025 Sep 1;31(9):2561–2583. doi: 10.1093/ibd/izaf087.
81. Trukhan D.I. Comorbidity of periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;223(3): 14–24. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24.
Трухан Д.И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3): 14–24. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24.
82. Akinkugbe A.A., Barritt A.S., Cai J. et al. Periodontitis and prevalence of elevated aminotransferases in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *J Periodontol.* 2018;89:949–958. doi: 10.1002/JPER.17-0579.
83. Akinkugbe A.A., Slade G.D., Barritt A.S. et al. Periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease, a population-based cohort investigation in the Study of Health in Pomerania. *J Clin Periodontol.* 2017; 44: 1077–1087. doi: 10.1111/jcpe.12800.
84. Iwasaki T., Hirose A., Azuma T. et al. Correlation between ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver and periodontal condition in a cross-sectional study in Japan. *Sci Rep.* 2018;8:7496. doi: 10.1038/s41598-018-25857-z.
85. Helenius-Hietala J., Suominen A.L., Ruokonen H. et al. Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study. *Liver Int.* 2019;39:583–591. doi: 10.1111/liv.13985.
86. Akinkugbe A.A., Avery C.L., Barritt A.S. et al. Do genetic markers of inflammation modify the relationship between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease? Findings from the SHIP study. *J Dent Res.* 2017; 96: 1392–1399. doi: 10.1177/0022034517720924.
87. Saito T., Shimazaki Y., Koga T. et al. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. *J Int Acad Periodontol.* 2006; 8: 89–95.
88. Furuta M., Ekuni D., Yamamoto T. et al. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand.* 2010 Jan;68(1):27–33. doi: 10.3109/00016350903291913.
89. Tan L., He Y., Wang T. et al. 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.
90. Qiao F., Li X., Liu Y. et al. 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.
91. 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.

92. Hujoel P.P., White B.A., García R.I., Listgarten M.A. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontol Res.* 2001;36:48–55. doi: 10.1034/j.1600-0765.2001.00011.x.
93. Sharma S., Tiwari N., Tanwar S.S. The current findings on the gut-liver axis and the molecular basis of NAFLD/NASH associated with gut microbiome dysbiosis. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2025 Sep;398(9):11541–11579. doi: 10.1007/s00210-025-04069-z.
94. Kobayashi T., Iwaki M., Nakajima A. et al. Current research on the pathogenesis of NAFLD/NASH and the gut-liver axis: Gut microbiota, dysbiosis, and leaky-gut syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 11689 doi: 10.3390/ijms231911689.
95. Mei E.H., Yao C., Chen Y.N. et al. Multifunctional role of oral bacteria in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2024 May 27;16(5):688–702. doi: 10.4254/wjh.v16.i5.688.
96. Kuraji R., Sekino S., Kapila Y., Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontol.* 2000 2021; 87: 204–240. doi: 10.1111/prd.12387.
97. Ishikawa M., Yoshida K., Okamura H. et al. Oral *Porphyromonas gingivalis* translocates to the liver and regulates hepatic glycogen synthesis through the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832: 2035–2043. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.07.012.
98. Li Y., Lu Z., Zhang X. et al. Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *J Dent Res.* 2015;94:362–370. doi: 10.1177/0022034514561658.
99. Kuraji R., Fujita M., Ito H. et al. Effects of experimental periodontitis on the metabolic system in rats with diet-induced obesity (DIO): an analysis of serum biochemical parameters. *Odontology.* 2018;106:162–170. doi: 10.1007/s10266-017-0322-5.
100. Kuraji R., Ito H., Fujita M. et al. *Porphyromonas gingivalis* induced periodontitis exacerbates progression of non-alcoholic steatohepatitis in rats. *Clin Exp Dent Res.* 2016;2:216–225. doi: 10.1002/cre2.4.
101. Sasaki N., Katagiri S., Komazaki R. et al. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* Injection Aggravates Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Disrupts Glucose/Lipid Metabolism, and Alters Gut Microbiota in Mice. *Front Microbiol.* 2018 Oct 24;9:2470. doi: 10.3389/fmicb.2018.02470.
102. Wu L., Shi R., Bai H. et al. *Porphyromonas gingivalis* Induces Increases in Branched-Chain Amino Acid Levels and Exacerbates Liver Injury Through *livh/livk*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Mar 10;12:776996. doi: 10.3389/fcimb.2022.776996.
103. Yoneda M., Naka S., Nakano K. et al. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:16. doi: 10.1186/1471-230X-12-16.
104. Nakahara T., Hyogo H., Ono A. et al. Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2018 Feb;53(2):269–280. doi: 10.1007/s00535-017-1368-4.
105. Furusho H., Miyauchi M., Hyogo H. et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. *J. Gastroenterol.* 2013, 48, 1259–1270 doi: 10.1007/s00535-012-0738-1.
106. Zhu J., Jiang Z., Yu F. et al. Integrated oral-gut microbiota therapy: a novel perspective on preventing bacterial translocation for systemic disease management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025 Jul 28;15:1641816. doi: 10.3389/fcimb.2025.1641816.
107. Ahn J.S., Yang J.W., Oh S.J. et al. *Porphyromonas gingivalis* exacerbates the progression of fatty liver disease via CD36-PPAR γ pathway. *BMB Rep.* 2021 Jun;54(6):323–328. doi: 10.5483/BMBRep.2021.54.6.050.
108. Yao C., Lan D., Li X. et al. *Porphyromonas gingivalis* triggers inflammation in hepatocyte depend on ferroptosis via activating the NF- κ B signaling pathway. *Oral Dis.* 2024 Apr;30(3):1680–1694. doi: 10.1111/odi.14537.
109. Lv C., Shi K., Guo Y. et al. Emerging Roles of Periodontal Pathogen-Derived Outer Membrane Vesicles in NAFLD. *Int Dent J.* 2025 Aug;75(4):100825. doi: 10.1016/j.identj.2025.03.029.
110. Nagasaki A., Sakamoto S., Chea C. et al. Odontogenic infection by *Porphyromonas gingivalis* exacerbates fibrosis in NASH via hepatic stellate cell activation. *Sci Rep.* 2020 Mar 5;10(1):4134. doi: 10.1038/s41598-020-60904-8.
111. Kashiwagi Y., Aburaya S., Sugiyama N. et al. *Porphyromonas gingivalis* induces entero-hepatic metabolic derangements with alteration of gut microbiota in a type 2 diabetes mouse model. *Sci Rep.* 2021;11:18398. doi: 10.1038/s41598-021-97868-2.
112. Yamazaki K., Kato T., Tsuboi Y. et al. Oral Pathobiont-Induced Changes in Gut Microbiota Aggravate the Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Immunol.* 2021;12:766170. doi: 10.3389/fimmu.2021.766170.
113. 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.
114. Winning L., Patterson C.C., Cullen K.M. et al. The association between subgingival periodontal pathogens and systemic inflammation. *J Clin Periodontol.* 2015;42:799–806. doi: 10.1111/jcpe.12450.
115. Sato S., Kamata Y., Kessoku T. et al. A cross-sectional study assessing the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and periodontal disease. *Sci Rep.* 2022;12:13621. doi: 10.1038/s41598-022-17917-2.
116. Nagasaki A., Sakamoto S., Arai T. et al. Elimination of *Porphyromonas gingivalis* inhibits liver fibrosis and inflammation in NASH. *J Clin Periodontol.* 2021 Oct;48(10):1367–1378. doi: 10.1111/jcpe.13523.
117. Forner L., Larsen T., Kilian M., Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006 Jun;33(6):401–7. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x.
118. Martins C.C., Lockhart P.B., Firmino R.T. et al. Bacteremia following different oral procedures: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2024 Apr;30(3):846–854. doi: 10.1111/odi.14531.
119. Ricciardi R.M., Cipollone A., D'Ardes D. et al. Risk Factors and Immunoinflammatory Mechanisms Leading to Atherosclerosis: Focus on the Role of Oral Microbiota Dysbiosis. *Microorganisms.* 2023 Jun 1;11(6):1479. doi: 10.3390/microorganisms11061479.
120. Liu L., Geng Y., Xiong C. Impact of *Porphyromonas gingivalis*-odontogenic infection on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Med.* 2023;55(2):2255825. doi: 10.1080/07853890.2023.2255825.
121. Dominy S.S., Lynch C., Ermini F. et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019 Jan 23;5(1): eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333.