

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБИОТЫ С МАРКЕРАМИ МЕТАБОЛИЗМА У НЕНЦЕВ В АРКТИКЕ© 2021 г. ^{1,2}Н. А. Воробьева, ^{1,2}К. А. Кунавина, ¹А. В. Голубович, ¹А. И. Воробьева, ¹О. А. Харьков¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск;²Северный филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Минздрава России, г. Архангельск

Введение: Известно, что классические факторы риска не в полной мере объясняют развитие сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, метаболического синдрома. Однако данных о взаимном влиянии заболеваний пародонта и метаболических нарушений, особенно в отечественной литературе, по-прежнему немного.

Цель: Анализ взаимосвязи микробиоты пародонта и основных маркеров метаболизма у коренного этноса Арктики (ненцы) в условиях постоянного островного проживания.

Методы: Проведено стоматологическое обследование с определением уровня гигиены (ОHI-S), интенсивности воспаления десны (РМА), количественное определение ДНК основных пародонтопатогенов и лабораторное исследование показателей крови (холестерин, триглицериды, глюкоза, лактат) 48 ненцев, постоянно проживающих на острове Вайгач. Качественные переменные представлены в виде количества наблюдений (n) и доли (%), количественные – медианы (Md) и первого и третьего квартилей (Q₁; Q₃). Для статистического анализа использовался критерий Манна – Уитни, корреляционный анализ и логистический регрессионный анализ.

Результаты: Уровень гигиены полости рта у обследованных был хорошим 1,0 (0,3; 1,0), а воспаление в тканях десны практически отсутствовало 0,0 % (0,0; 15,0). У 26 (54,2 %) обследованных в десневой борозде не выявлено ни одного пародонтопатогена в клинически значимой концентрации, тогда как у 22 (45,8 %) обнаружено от 1 до 5 пародонтопатогенов. Показатель общего холестерина в сыворотке крови составил 5,1 (4,5; 5,9) ммоль/л, триглицеридов 1,3 (1,1; 2,7) ммоль/л, глюкозы 4,9 (4,2; 5,4), а лактата 4,8 (3,8; 6,0). Выявлена положительная корреляционная связь между общим холестерином и ОHI-S ($r_s = 0,681$, $p = 0,003$). Других связей обнаружено не было.

Заключение: С учетом связи уровня гигиены полости рта с отдельными маркерами метаболизма и наличия научных сведений о более разнообразных взаимосвязях между показателями метаболического профиля, демографическими характеристиками и пародонтального статуса нам представляется целесообразным проведение дальнейших комплексных исследований гомеостаза человека, микробиоты полости рта, тяжести заболеваний пародонта, направленных на выявление дополнительных триггеров развития сосудистых событий.

Ключевые слова: коренной этнос ненцы, Арктика, микробиота, пародонтопатоген, метаболизм

**ASSOCIATIONS BETWEEN PERIODONTAL MICROBIOTA AND METABOLIC MARKERS
AMONG THE NENETS IN ARCTIC RUSSIA**^{1,2}N. A. Vorobyeva, ^{1,2}K. A. Kunavina, ¹A. V. Golubovich, ¹A. I. Vorobyeva, ¹O. A. Kharkova¹Northern State Medical University, Arkhangelsk;²National Research Center of Hematology Russian Federation Northern branch, Arkhangelsk, Russia

Introduction: Classical risk factors do not fully explain the development of cardiovascular diseases, diabetes mellitus and metabolic syndrome. Recent studies have reported associations between periodontal diseases and metabolic disturbances, although the data from Russia is scarce.

Aim: To study associations between the periodontal microbiota and the main markers of metabolism among the Nenets permanently living on the Vaygach island, Arctic Russia.

Methods: Oral hygiene, intensity of gingival inflammation, DNA of the main periodontal pathogens and blood concentrations of cholesterol, triglycerides, glucose and lactate were assessed in 48 individuals. Mann-Whitney tests, correlation analysis and multivariable logistic regression analysis were used to study associations between the studied variables.

Results: Oral hygiene in the examined subjects was good - 1,0 (0,3; 1,0), and there was little inflammation in the gum tissues - 0,0 % (0,0; 15,0). In 54,2 % of the study participants no periodontal pathogens with clinically relevant concentrations were detected while in 45,8 % from 1 to 5 periodontal pathogens at a clinically relevant concentration were found. The total cholesterol rate in blood serum was 5.1 (4.5; 5.9) mmol/L, triglycerides 1,3 (1.1; 2.7) mmol/L, glucose 4,9 (4.2; 5.4) and lactate 4.8 (3.8; 6.0). Positive correlation was observed between total cholesterol and the OHI-S score ($r_s = 0.681$, $p = 0.003$). No other associations were found.

Conclusions: Complex associations between periodontal microbiota and metabolic markers described in the literature warrant further research in Arctic settings aimed at identifying additional triggers for the development of vascular events.

Key words: indigenous people, Arctic, microbiota, periodontal pathogen, metabolism

Библиографическая ссылка:

Воробьева Н. А., Кунавина К. А., Голубович А. В., Воробьева А. И., Харьков О. А. Взаимосвязь микробиоты с маркерами метаболизма у ненцев в Арктике // Экология человека. 2021. № 8. С. 36–41.

For citing:

Vorobyeva N. A., Kunavina K. A., Golubovich A. V., Vorobyeva A. I., Kharkova O. A. Associations between Periodontal Microbiota and Metabolic Markers among the Nenets in Arctic Russia. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 8, pp. 36-41.

Введение

Классическими факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии являются артериальная гипертензия, отягощенная наследственность, нарушение липидного обмена, сахарный диабет, табакокурение, метаболический синдром, при этом данные факторы объясняют лишь от 50 до 70 % сосудистых событий [15]. По отдельным данным, заболевания пародонта увеличивают риск развития сердечно-сосудистых событий на 19 %, увеличение относительного риска достигает 44 % в популяции лиц старше 65 лет [17]. В то же время вышеперечисленные факторы являются общими в развитии и самой стоматологической патологии. Общие факторы риска, относящиеся к образу жизни, изучены также в отношении сахарного диабета и заболеваний пародонта. Причем имеется двусторонняя связь между данными заболеваниями: пациенты с неконтролируемым диабетом имеют трехкратно больший риск развития тяжелого пародонтита, в то время как нелеченый пародонтит нарушает гликемический баланс [20].

Предложенная в настоящее время метаболическая гипотеза построена на выявлении параллельных изменений липидного спектра и других показателей метаболизма у пациентов с пародонтальными заболеваниями и метаболическим синдромом [1, 22]. Существующие данные указывают на влияние стоматологической патологии, вызванной специфичными микроорганизмами полости рта и их ассоциациями, на развитие общего воспалительного ответа [7, 15, 24]. Так, пародонтит, являясь постоянным потенциальным источником инфекции, рассматривается как самостоятельный фактор риска развития атеросклероза, артериальной гипертензии, инсульта, ишемической болезни сердца, респираторных заболеваний, патологии эндокринной и репродуктивной системы, а также опорно-двигательного аппарата [10]. При этом сам пародонт и его структуры являются чувствительными к воздействию факторов, формирующих проатерогенный спектр метаболических нарушений [1].

За возникновение и развитие воспалительных заболеваний пародонта наиболее ответственными являются следующие микроорганизмы: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotellaintermedia*, *Tannerellaforsthia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Wolinellarecta*, *Treponemadenticola* [7, 8, 24], часть которых известны как компоненты «оранжевого» и «красного» комплекса пародонтопатогенов по Сокранскому [9].

В связи с этим цель нашего пилотного исследования — анализ взаимосвязи микробиоты пародонта и основных маркеров метаболизма у коренного этноса Арктики (ненцы) в условиях постоянного островного проживания.

Методы

Дизайн исследования — сплошное поперечное популяционное исследование коренного этноса, проживающего на острове Вайгач (70°01' с. ш. 59°33' в. д.), выполненное во время комплексной на-

учной экспедиции (июль 2019) в рамках финансирования гранта РФФИ, проект № 18-00-00814-КОМФИ (18-00-00478).

Критериями включения в исследование явились этническая принадлежность к ненцам (четвертое поколение включительно); постоянное островное проживание в Арктике (остров Вайгач); наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования — отказ от участия в исследовании; принадлежность к другим этносам и метисы.

Исследование представляло собой комплексное междисциплинарное клинико-лабораторное исследование гомеостаза 48 ненцев, постоянно проживающих на о. Вайгач, и включало в себя получение информированного согласия, анкетирование участников исследования, стоматологический осмотр, молекулярно-генетический анализ с использованием аллель-специфичных праймеров, анализ основных лабораторных маркеров метаболизма. Сбор анамнестических и биологических данных выполнен в соответствии с правилами международного стандарта GCP. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 03/5 от 27.05.2015 г.).

Всем обследуемым был проведен стоматологический осмотр с определением уровня гигиены полости рта по Oral Hygiene Index Simplified — OHI-S [11] и интенсивности воспаления тканей десны по индексу Papillary, Marginal and Attached gingiva index — РМА [2]. Во время осмотра осуществлялся забор содержимого из пародонтального кармана и десневой борозды стерильной гладилкой. Для детекции и количественного определения ДНК возбудителей инфекций пародонта *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Porphyromonas endodontalis* (P.en.), *Treponemadenticola* (T.d.), *Tannerellaforsthia* (T.f.), *Prevotellaintermedia* (P.in.), *Fusobacterium nucleatum* (F.n.) в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовался набор реагентов «Дентоскрин» в режиме реального времени (Real-time PCR) на амплификаторе Real-time CFX96. До транспортировки полученные биообразцы замораживались и хранились при температуре -40°C .

Для оценки основных показателей метаболического профиля крови использовались уровни лактата, глюкозы, триглицеридов, общего холестерина с определением на портативном анализаторе крови «Аккутренд Плюс» (Roche Diagnostics, Германия). Для анализа использовалась небольшая капля капиллярной крови. Данный вид анализа выполнялся непосредственно после прокола пальца исследуемого, время выполнения анализа — от 12 секунд для глюкозы до 180 секунд для общего холестерина и триглицеридов.

Для статистической обработки результатов использовали пакет STATA 13.1. Качественные переменные представлены в виде количества наблюдений (n) и доли (%), количественные в виде медианы (Md) и первого и третьего квартилей (Q1; Q3). Для срав-

нения средних использовался непараметрический критерий Манна — Уитни в связи с ненормальным распределением количественных признаков. Применялся корреляционный анализ Спирмена, а также скорректированный и нескорректированный логистический регрессионный анализ для поиска взаимосвязей между переменными. Критический уровень статистической значимости составил $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний возраст обследованных составил 21,0 (10,0; 45,0) года. Среди участников 21 (43,8 %) мужчина и 27 (56,2 %) женщин. По результатам ОНІ-S, уровень гигиены полости рта у обследованных был хорошим — 1,0 (0,3; 1,0), а медиана РМА составила 0,0 % (0,0; 15,0), что свидетельствовало об отсутствии воспаления в тканях десны, причем не было выявлено статистически значимой межгрупповой разницы в данных показателях среди участников в зависимости от наличия пародонтопатогена ($p = 0,552$ и $p = 0,922$ соответственно). По данным молекулярно-генетического анализа содержимого пародонтальных карманов и десневой борозды, у 26 (54,2 %) обследованных не выявлено ни одного пародонтопатогена в клинически значимой концентрации, у 22 (45,8 %) выявлено от 1 до 5 пародонтопатогенов. В табл. 1 представлена частота встречаемости основных пародонтопатогенов.

Таблица 1

Частотный анализ выявления пародонтопатогенов у коренного этноса, n (%)

Пародонтопатоген	A.a.	P.g.	Rep.	T.d.	T.f.	Pin.	F.p.
Не выявлен или выявлен в клинически не значимой концентрации	38 (79,2)	40 (83,3)	47 (97,9)	44 (91,7)	39 (81,2)	38 (79,2)	34 (70,8)
Выявлен в клинически значимой концентрации	10 (20,8)	8 (16,7)	1 (2,1)	4 (8,3)	9 (18,8)	10 (20,8)	14 (29,2)

Показатель общего холестерина в сыворотке крови участников составил 5,1 (4,5; 5,9) ммоль/л, триглицеридов 1,3 (1,1; 2,7) ммоль/л, глюкозы 4,9 (4,2; 5,4), лактата 4,8 (3,8; 6,0), что укладывалось в референтные значения физиологической нормы, за исключением показателя лактата. Выполнено сравнение значений (Md) показателей метаболического профиля крови, которое не показало статистически значимых различий у обследованных в зависимости от детекции пародонтопатогена в клинически значимой концентрации (табл. 2).

Для выявления возможной взаимосвязи основных маркеров метаболического и пародонтального статуса был проведен корреляционный анализ Спирмена. В качестве переменных были выбраны следующие показатели: наличие пародонтопатогенов в клинически значимой концентрации, РМА, ОНІ-S, общий холестерин, триглицериды, глюкоза и лактат (табл. 3). В результате проведения корреляционного анализа была выявлена положительная статистически значимая взаимосвязь между общим холестерином и индексом гигиены полости рта ($r_s = 0,681$, $p = 0,003$). Статистически значимой корреляционной взаимосвязи между остальными показателями (наличие пародонтопатогенов в клинически значимой концентрации, РМА, ОНІ-S, общий холестерин, триглицериды, глюкоза, лактат) установлено не было.

Таблица 3

Взаимосвязь пародонтологических и метаболических показателей у представителей коренного этноса

Переменные	Количество пародонтопатогенов, выявленных в клинически значимой концентрации	РМА	ОНІ-S
Общий холестерин	$r_s = -0,325$ $p = 0,085$	$r_s = 0,374$ $p = 0,126$	$r_s = 0,681$ $p = 0,003$
Триглицериды	$r_s = 0,256$ $p = 0,188$	$r_s = 0,025$ $p = 0,922$	$r_s = -0,009$ $p = 0,974$
Глюкоза	$r_s = -0,006$ $p = 0,978$	$r_s = -0,114$ $p = 0,663$	$r_s = -0,275$ $p = 0,303$
Лактат	$r_s = -0,011$ $p = 0,958$	$r_s = 0,046$ $p = 0,856$	$r_s = 0,091$ $p = 0,728$

Примечание. * — p рассчитывалось с помощью корреляции Спирмена.

Был проведен логистический регрессионный анализ с целью изучения взаимосвязи демографических характеристик (пол, возраст) и количества пародонтопатогенов (табл. 4). Взаимосвязи между вышеупомянутыми показателями он не выявил.

Обсуждение результатов

Проведенный анализ микробиоты пародонта у представителей коренного этноса арктического региона Российской Федерации (ненцы), постоянно проживающих на островной территории, показал частоту встречаемости основных пародонтопатогенов и их связь с состоянием пародонтального статуса и основными маркерами метаболизма.

Несомненно, детекция того или иного пародон-

Таблица 2

Основные показатели метаболического профиля у представителей коренного этноса в зависимости от наличия пародонтопатогена в клинически значимой концентрации, Md (Q_1 ; Q_3)

Показатель крови	Наличие пародонтопатогена в клинически не значимой концентрации	Наличие пародонтопатогена в клинически значимой концентрации	p-уровень
Общий холестерин	5,2 (4,6;6,2)	5,6 (4,1;5,3)	0,077
Триглицериды	1,2 (1,2;2,1)	1,7 (1,1;2,7)	0,334
Глюкоза	5,1 (4,2;5,5)	4,9 (4,2;5,3)	1,000
Лактат	5,0 (3,7;6,0)	4,8 (3,8;6,0)	0,883

Примечание. p рассчитывалось с помощью критерия Манна — Уитни.

Таблица 4

Взаимосвязь демографических характеристик и наличия пародонтопатогенов в клинически значимой концентрации у представителей коренного этноса

	Нескорректированный			Скорректированный		
	ОШ	95 % ДИ	p-уровень	ОШ	95 % ДИ	p-уровень
Возраст, годы	1,00	0,95–1,06	0,872	1,00	0,95–1,07	0,772
Пол						
Мужской		Референтный			Референтный	
Женский	2,19	0,36–13,2	0,394	2,28	0,37–14,2	0,377

Примечания: ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал; зависимая переменная – наличие пародонтопатогена в клинически значимой концентрации.

топатогена не является основным критерием для постановки диагноза пародонтального заболевания, но существует ряд микроорганизмов, в большей или меньшей степени вовлеченных в этиологию, патогенез и тяжесть течения заболеваний пародонта. Выполненный нами частотный анализ показал, что наиболее часто в исследуемой группе коренного этноса встречается *F.n.*, который, не являясь пародонтопатогеном первого порядка, играет важную роль в возникновении как интраоральных воспалительных заболеваний, так и экстраоральной патологии (неблагоприятные исходы беременности, сердечно-сосудистые события и заболевания желудочно-кишечного тракта, ревматоидный артрит, инфекции дыхательных путей, синдром Лемьера, болезнь Альцгеймера) [12]. Следующим по частоте выявления в анализируемой выборке следует *A.a.*, сопровождающий начальные и тяжелые стадии пародонтита, вирулентность которого выражается в целом каскаде гематопозитических и негематопозитических взаимодействий с организмом хозяина, что по отдельным данным может способствовать развитию и системных заболеваний [13]. С такой же частотой нами была выделена *P.i.*, наличие которой ассоциируется с развитием тяжелых форм пародонтита, а в системном плане – с подагрой и бронхиальной астмой [14, 16]. Причем сочетание *A.a.* и *P.i.* в лабораторных исследованиях чаще встречается в пародонтальных карманах при гноетечении [4], что не было отмечено по результатам настоящего исследования.

В данном исследовании не было обнаружено статистически значимых различий по показателям уровня гигиены полости рта, воспаления десны, показателей метаболического профиля крови в зависимости от детекции пародонтопатогенов в клинически значимой концентрации и их отсутствия. В литературных источниках существует довольно противоречивая информация по данному вопросу. Так, имеются исследования, указывающие на статистически значимое увеличение уровня триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и уменьшение липопротеинов высокой плотности у пациентов с пародонтитом и отсутствие изменений показателей крови только при воспалении без потери пародонтального прикрепления [18]. При этом ряд работ свидетельствует об отсутствии разницы в уровне общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности у людей со здоровым пародонтом и с гингивитом или пародонтитом [5, 23].

Принимая во внимание вышеизложенное, а также уникальность состояния здоровья обследованных нами участников в целом и пародонта в частности, особенности их питания и быта [3], мы провели корреляционный анализ, который позволил обнаружить взаимосвязь общего холестерина и ОНТ-S. Причем чем выше индекс гигиены полости рта, тем выше общий холестерин.

Двойственность научных результатов предыдущих исследований и малочисленность группы обследованных настоящей работы свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения данной проблемы с учетом вида и тяжести заболевания пародонта в исследуемой популяции коренного этноса, что является предметом наших дальнейших комплексных исследований.

Кроме того, более подробно нужно изучать влияние мощных конфаундеров, таких как пол и возраст, которые влияют как на метаболические показатели, так и на здоровье тканей пародонта [6]. В настоящее время известно, что возрастные изменения в организме, наряду с плохой гигиеной полости рта, табакокурением, отягощенной наследственностью, системными заболеваниями и побочными эффектами отдельных лекарственных препаратов, имеют отражение и в пародонтальном статусе индивида, что проявляется увеличением глубины пародонтальных карманов и даже ассоциированной с пародонтитом потерей зубов [19, 21].

Заключение

Несмотря на хороший уровень гигиены полости рта и отсутствие воспаления в тканях десны, почти у половины (45,8 %) участников исследования были выделены пародонтопатогены в клинически значимой концентрации. Корреляционный анализ показал взаимосвязь между уровнем гигиены полости рта и величиной общего холестерина крови в изучаемой группе.

С учетом вышеизложенного и связи микробиоты пародонта с отдельными маркерами метаболизма нам представляется целесообразным проведение дальнейших, более массовых и комплексных исследований связи гомеостаза человека и его микробиоты, направленных на выявление дополнительных триггеров развития сердечно-сосудистых событий.

Благодарности

Статья подготовлена в рамках исследования, поддержанного грантом РФФИ – проект № 18-00-00814-КОМ-ФИ (18-00-00478).

Авторство

Воробьева Н. А. разработала концепцию и дизайн исследования, участвовала в экспедиции, окончательно утвердила представленную в редакцию рукопись; Кунавина К. А. внесла существенный вклад в анализ и интерпретацию данных, подготовила первый вариант статьи; Голубович А. В. участвовал в экспедиции, проводил анкетирование и стоматологический осмотр; Воробьева А. И. внесла существенный вклад в анализ базы данных, участвовала в подготовке первого варианта статьи; Харькова О. А. внесла существенный вклад в анализ и интерпретацию данных, участвовала в подготовке первого варианта статьи.

Конфликт интересов отсутствует.

Воробьева Надежда Александровна — ORCID 0000-0001-6613-2485; SPIN 4545-2558

Кунавина Карина Александровна — ORCID 0000-0003-3537-5817; SPIN 7373-2150

Голубович Алексей Владимирович — ORCID 0000-0002-3137-481X; SPIN 6367-3770

Воробьева Алена Ивановна — ORCID 0000-0003-4817-6884

Харькова Ольга Александровна — ORCID 0000-0002-3130-2920; SPIN 2167-7550

Список литературы / References

1. Абдувакилов Ж. У., Ризаев Ж. А. Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта при метаболическом синдроме // Вісник проблем біології і медицини. 2018. № 2 (144). С. 353–355. doi: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-353-355
2. Abduvakilov Zh. U., Rizaev Zh. A. Features of the inflammatory periodontal disease in metabolic syndrome. *Visnik problem biologii i meditsini* [Bulletin of Problems in Biology and Medicine]. 2018, 2 (144), pp. 353-355. [In Russian]. doi: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-353-355
3. Асмолова А. А. Состояние гигиены ротовой полости больных с верхнечелюстным постимплантационным синдромом при лечении мебифоном // Вестник стоматологии. 2018. № 1 (102). С. 26–28.
4. Asmolova A. A. The state of oral hygiene of patients with maxillary post-implantation syndrome in the treatment of melipona. *Vestnik stomatologii* [Dentistry Bulletin]. 2018, 1 (102), pp. 26-28. [In Russian]
5. Воробьева Н. А. Жизнестойкость организма в экстремальных условиях проживания (клеточные гуморальные, молекулярно-генетические механизмы развития дисфункции эндотелия в условиях нахождения в Приарктическом и Арктическом регионах РФ). Архангельск, 2020. 116 с.
6. Vorobieva N. A. Resilience of an organism in extreme living conditions (cellular humoral, molecular genetic mechanisms of endothelial dysfunction development in conditions of being in the Subarctic and Arctic regions of the Russian Federation). Arkhangelsk, 2020, 116 p. [In Russian]
7. Грудянов А. И., Кречина Е. К., Ткачева О. Н., Аврамова Т. В., Хатагов А. Т. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями. М., 2018. 46 с.
8. Grudyanov A. I., Krechina E. K., Tkacheva O. N., Avraamova T. V., Khatagov A. T. The relationship of inflammatory periodontal diseases with cardiovascular diseases. Moscow, 2018, 46 p. [In Russian]
9. Грудянов А. И., Ткачева О. Н., Аврамова Т. В., Хватова Н. Т. Вопрос взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии // Стоматология. 2015. № 94 (3). С. 50–55. doi: 10.17116/stomat201594350-55
10. Grudyanov A. I., Tkacheva O. N., Avraamova T. V., Khvatova N. T. The relationship between inflammatory periodontal diseases and cardiovascular diseases. *Stomatologiya* [Dentistry]. 2015, 3, pp. 50-55. [In Russian]. doi: 10.17116/stomat201594350-55
11. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. 212 с. doi: 10.14341/DM221S1
12. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. Moscow, 2019, 212 p. [In Russian]. doi: 10.14341/DM221S1
13. Лукиных Л. М., Круглова Н. В. Хронический генерализованный пародонтит. Ч. I. Современный взгляд на этиологию и патогенез // Современные технологии в медицине. 2011. № 1. С. 123–125.
14. Lukinykh L. M., Kruglova N. V. Chronic generalized periodontitis. Pt I. Modern view of etiology and pathogenesis. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* [Modern Technologies in Medicine]. 2011, 1, pp. 123-125. [In Russian]
15. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В. Пародонтопатогенные бактерии — основной фактор возникновения и развития пародонтита // Журнал микробиологии. 2017. № 5. С. 101–112. doi:10.36233/0372-9311-2017-5-101-112
16. Tsarev V. N., Nikolaeva E. N., Ippolitov E. V. Periodontopathogenic bacteria of the main factors of emergence and development of periodontitis. *Zhurnal mikrobiologii* [Zh. Mikrobiol. (Moscow)]. 2017, 5, pp. 101-112. [In Russian]. doi:10.36233/0372-9311-2017-5-101-112
17. Шибаева А. В., Айвазова Р. А., Ребриков Д. В., Трубникова Е. В., Кудыкина Ю. К., Белякова А. В., Зарипова Р. С., Шевелев А. Б. Применение метода ПЦР в реальном времени для изучения микробиома пародонта у пациентов с сочетанной патологией гастродуоденальной зоны и хроническим пародонтитом // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. № 34 (1). С. 26–30. doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-1-26-30
18. Shibaeva A. V., Ayvazova R. A., Rebrikov D. V., Trubnikova E. V., Kudykina Yu. K., Belyakova A. V., Zaripova R. S., Shevelev A. B. Use of the real-time PCR for study of the periodontal microbiome in patients with combined pathology of gastroduodenal zone and chronic periodontitis. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]. 2016, 34 (1), pp. 26-30. [In Russian]. doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-1-26-30
19. Аригбеде А. О., Бабатоппе Б. О., Бамиделе М. К. Periodontitis and systemic diseases: A literature review. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2012, 16 (4) pp. 487-491. doi: 10.4103/0972-124X.106878
20. Gaur A., Sujan S. G., Katna V. The oral health status of institutionalized children that is. Juvenile home and orphanage home run by Gujarat state Government, in Vadodara city with that of normal school children. *Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2014, 32 (3), pp. 231-237. doi: 10.4103/0970-4388.135833
21. Хан Ю. В. Fusobacterium nucleatum: a commensal-turned pathogen. *Curr. Opin. Microbiol.* 2015, 23, pp. 141-147. doi: 10.1016/j.mib.2014.11.013
22. Herbert B. A., Novince C. M., Kirkwood K. L. Aggregatibacter actinomycetemcomitans, a potent immunoregulator of the periodontal host defense system and alveolar bone

homeostasis. *Mol. Oral Microbiol.* 2016, 31 (3), pp. 207-227. doi: 10.1111/omi.12119

14. Liu J., Cui L., Yan X., Zhao X., Cheng J., Zhou L., Gao J., Cao Z., Ye X., Hu S. Analysis of Oral Microbiota Revealed High Abundance of *Prevotella Intermedia* in Gout Patients. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018, 49 (5), pp. 1804-1812. doi: 10.1159/000493626

15. Loesche W. J. Periodontal disease: link to cardiovascular disease. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2000, 21, pp. 463-482.

16. Lopes M. P., Cruz Á. A., Xavier M. T., Stöcker A., Carvalho-Filho P., Miranda P. M., Meyer R. J., Soledade K. R., Gomes-Filho I. S., Trindade S. C. *Prevotella intermedia* and periodontitis are associated with severe asthma. *J. Periodontol.* 2020, 91 (1), pp. 46-54. doi: 10.1002/JPER.19-0065

17. Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int. J. Health. Sci. (Qassim).* 2017, 11 (2), pp. 72-80.

18. Penumarthi S., Penmetsa G. S., Mannem S. Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2013, 17 (1), pp. 30-35. doi: 10.4103/0972-124X.107471

19. Pitones-Rubio V., Chávez-Cortez E. G., Hurtado-Camarena A., González-Rascón A., Serafín-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med. Hypotheses.* 2020, 144, 109969. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109969

20. Preshaw P. M., Alba A. L., Herrera D., Jepsen S., Konstantinidis A., Makrilakis K., Taylor R. Periodontitis and

diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012, 55 (1), pp. 21-31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y

21. Ramseier C. A., Anerud A., Dulac M., Lulic M., Cullinan M. P., Seymour G. J., Faddy M. J., Bürgin W., Schätzle M., Lang N. P. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *J. Clin. Periodontol.* 2017, 44 (12), pp. 1182-1191. doi: 10.1111/jcpe.12782

22. Söder P. O., Söder B., Nowak J., Jogestrand T. Early carotid atherosclerosis in subjects with periodontal diseases. *Stroke.* 2005, 36 (6), pp. 1195-2000. doi: 10.1161/01.STR.0000165916.90593.cb

23. Valentaviciene G., Paipaliene P., Nedzelskiene I., Zilinskas J., Anuseviciene O. V. The relationship between blood serum lipids and periodontal condition. *Stomatologija.* 2006, 8 (3), pp. 96-100.

24. Wu Y. M., Yan J., Chen L. L., Gu Z. Y. Association between infection of different strains of *Porphyromonas gingivalis* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subgingival plaque and clinical parameters in chronic periodontitis. *J. Zhejiang. Univ. Sci. B.* 2007, 8 (2), pp. 121-131. doi: 10.1631/jzus.2007.B0121

Контактная информация:

Воробьева Надежда Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой ФГБУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; директор Северного филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России

Адрес: 163069, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
E-mail: nadejdav0@gmail.com