

КОМОРБИДНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

АБДУЛЛАЕВ ДИЛМУРОД ШАРИФОВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-4464-7212, канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараккиёт, 103, e-mail: d.abdullaev.85@mail.ru

РИЗАЕВ ЖАСУР АЛИМДЖАНОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5468-9403, докт. мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья и управления здравоохранением «Самаркандский государственный медицинский институт», Узбекистан, 100047, Самарканд, улица Амира Темура, 18, e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

АБДУЛЛАЕВ ШАРИФ ЮЛДАШЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5507-6163, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой заболеваний челюстно-лицевой области и травматологии «Ташкентский государственный стоматологический институт», Узбекистан, 100047, Ташкент, Яшнабадский район, улица Тараккиёт, 103, e-mail: sharif1952uzb@gmail.com

МУХАММАДИЕВ РАХМОН ОМОНОВИЧ, ORCID ID: 0009-0002-7480-3968, докт. мед. наук, профессор кафедры офтальмологии и стоматологии «Термезский филиал Ташкентской медицинской академии», Узбекистан, 100047, Термез, Сурхандарьинская область, улица Ислама Каримова, 64, e-mail: Rakhman.Mukhamadiyev@mail.ru

Реферат. Введение. Представлен анализ литературы, демонстрирующей существование не только филогенетической, но и функциональной взаимосвязи заболеваний внутренних органов и органов полости рта. Наличие коморбидности заболеваний способствует увеличению сроков госпитализации, снижает качество проводимых мер профилактики инвалидизации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств. **Целью исследования** является обзор актуальной информации функциональной взаимосвязи заболеваний внутренних органов и органов полости рта. **Материал и методы.** Выполнен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных изучению механизмов взаимосвязи оральной инфекции и вторичных системных проявлений в базах PubMed, Web of Science по ключевым словам: коморбидность, заболевания полости рта, внутренние органы, comorbidity, diseases of the oral cavity, internal organs. Глубина поиска не ограничивалась, абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 10 лет. **Результаты.** Приведены данные о патогенетическом единстве возникновения соматических и стоматологических заболеваний. Обоснованы причинно-следственные взаимоотношения между ними, которые возникают в результате нарушения иммунологического равновесия, интерлейкиновой регуляции и неспецифической резистентности организма. Отмечена негативная коморбидность заболеваний внутренних органов и полости рта, а именно зависимость стоматологических заболеваний от общего состояния организма и влияние очагов хронической инфекции в ротовой полости на развитие общих заболеваний. Доказано наличие одонтогенной транзитной бактериемии на стоматологическом приеме, а также отражены условия для ее трансформации в любое заболевание инфекционной этиологии. Выявлена необходимость в единых системных подходах к лечению полиморбидной патологии. **Выводы.** Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально.

Ключевые слова: коморбидность, заболевания полости рта, внутренние органы.

Для ссылки: Абдуллаев Д. Ш., Ризаев Ж. А., Абдуллаев Ш. Ю., Мухаммадиев Р. О. Коморбидность заболеваний полости рта и внутренних органов // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, Прил. 2. – С.68-74. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).68-74.

COMORBIDITY OF ORAL-CAVITY AND INTERNAL DISEASES

ABDULLAEV DILMUROD SH., ORCID ID: 0009-0002-4464-7212, PhD, Associate Professor at the Department of Therapeutic Dentistry, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: d.abdullaev.85@mail.ru

RIZAEV JASUR A., ORCID ID: 0000-0001-5468-9403, Dr. sc. med., Professor at the Department of Public Health and Health Management, Samarkand State Medical Institute, 18 Amir Temur Street, 100047 Samarkand, Uzbekistan; e-mail: lolita_yunusova@mail.ru

ABDULLAEV SHARIF YU., ORCID ID: 0000-0002-5507-6163, Dr. sc. med., Professor, Head of the Department of Maxillofacial Diseases and Traumatology, Tashkent State Dental Institute, 103 Tarakkiet str., Yashnabad District, 100047 Tashkent, Uzbekistan; e-mail: sharif1952uzb@gmail.com

MUKHAMMADIEV RAHMON O., ORCID ID: 0009-0002-7480-3968, Dr. sc. med., Professor at the Department of Ophthalmology and Dentistry, Termez Branch of Tashkent Medical Academy, 64 Islam Karimov str., Surkhandarya Region, 100047 Termez, Uzbekistan; e-mail: Rakhman.Mukhamadiyev@mail.ru

Abstract. Introduction. Literature analysis is presented showing the existence of both phylogenetic and functional interrelation of internal diseases and oral-cavity diseases. Comorbidities contribute to the patients' longer stay in hospital, reduce the quality of measures taken to prevent disabilities, and increase the number of post-surgical complications.

Aim of the study is a review of the current information on the functional relationship between internal diseases and oral-cavity diseases. **Material and Methods.** Published topical studies were studied that deal with investigating the mechanisms of the relationship between oral infections and secondary systemic manifestations. **Results and Discussion.** Data are presented on the pathogenetic unity of the occurrences of somatic and dental diseases. Causal relationships are substantiated between them, arising from the impaired immunologic balance, interleukin regulation, and nonspecific resistance in human body. We noticed the negative comorbidity of internal and oral-cavity diseases, namely, the dependence of dental diseases on the general body condition and the influence of chronic infection foci in the oral cavity on the development of common diseases. Odontogenic transient bacteremia was proven at the dentist's office, and conditions are shown for its transformation into any infectious disease. We identified the need for unified systemic approaches to the treatment of polymorbid pathology. **Conclusions.** Influence of comorbid pathology on clinical manifestations, diagnoses, prognoses, and treatment of many diseases is multifaceted and individual.

Keywords: comorbidity, diseases of the oral cavity, internal disease.

For reference: Abdullayev DSh, Rizaev GA, Abdullayev ShYu, Muhammadiyev RO. Comorbidity of oral-cavity and internal diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023;16(Suppl.2):68-74. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(suppl.2).68-74.

Введение. Традиционно среди широких масс населения бытует мнение, что стоматологические заболевания имеют лишь местный характер, ограничивающиеся в пределах лишь ротовой полости. Однако, последними исследованиями доказано, что имеется прямая связь между состоянием ротовой полости и организма в целом [1]. Конечно, нельзя упускать из виду, что полость рта в принципе является местом формирования патогенных штаммов микроорганизмов, что еще более усугубляет течение основного заболевания [2, 3]. С другой стороны, при лечении основной соматической патологии часты случаи ухудшения состояния полости рта, которое можно рассматривать с разных позиций. При этом важно определить, что именно вызывает данную патологию, является ли это одним из клинических проявлений соматической органной патологии, или это эффект воздействия принимаемых лекарственных препаратов, продуктов их метаболизма.

Цель исследования состояла в обзоре актуальной информации об установлении ключевых факторов патогенеза при сочетанных поражениях внутренних органов и полости рта.

Материал и методы исследования. Мы использовали литературу, найденную в базе данных PubMed, Web of Science по ключевым словам: коморбидность, заболевания полости рта, внутренние органы, comorbidity, diseases of the oral cavity, internal organs. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. Был проведен отбор наиболее информативных и актуальных статей. Глубина поиска не ограничивалась, абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 10 лет.

Результаты. В клинической практике часты случаи совокупности двух или нескольких соматической патологии – так называемая коморбидность или полиморбидность состояния, что, в значительной степени ухудшает состояние здоровья, приводя к преждевременной инвалидности и смертности [4]. Данный термин прочно вошел в научную практику еще в конце прошлого века, термин был предложен А. Feinstein (1970). Также следует отметить, чаще коморбидная или полиморбидная патология имеет четко выраженный возрастной ценз, более чем в 80% случаев диагностируется у пациентов старше 65 лет. Число коморбидных заболеваний суще-

ственно повышается с возрастом. Коморбидность повышается с 10 % в возрасте до 19 лет до 80 % у лиц 80 лет и старше. Согласно данным М. Fortin [5], основанным на анализе 980 историй болезни, взятых из ежедневной практики семейного врача, распространенность коморбидности составляет от 69 % у больных молодого возраста, до 93 % среди лиц средних лет и до 98 % – у пациентов старшей возрастной группы. При этом число хронических заболеваний варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 – у стариков.

По данным некоторых исследователей в основе коморбидности лежат патологии многих систем – пищеварительной, сердечно-сосудистой, эндокринной и т. д. [6, 7]. При этом одновременно протекающих несколько заболеваний у одного и того же больного имеют различную степень влияния друг на друга, чаще усугубляя или изменяя течение основного заболевания. Для врача данное состояние становится большой проблемой, ведь приходится корректировать общепринятые протоколы и алгоритмы лечения с учетом взаимодействия как самих лекарственных препаратов, их компонентов и конечных продуктов распада с целью профилактики развития лекарственно-индуцированных заболеваний (ЛИЗ, англ.: drug-induced disease). Само проявление лекарственно-индуцированных заболеваний врачами часто рассматривается как одно из проявлений основной имеющейся соматической патологии. И как вывод, именно лекарственно-индуцированные заболевания является основным осложнением коморбидности или полиморбидности.

Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально [8]. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшают качество жизни больного, ограничивают или затрудняют лечебно-диагностический процесс. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению сроков госпитализации, снижает качество проводимых мер профилактики инвалидизации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств [9].

Терапевтическим отражением коморбидности является комедикация. Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. У коморбидных больных необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе, маловыраженного симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины. Также необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, то есть одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность к лечению). Кроме того, полипрагмазия, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов лекарственных препаратов. Эти побочные эффекты не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку рассматриваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение ещё большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг». Единовременное лечение нескольких болезней требует строгого учёта сочетаемости препаратов.

M. Fortin, L. Lapointe et al. [4], M. Harboun, J. Ankril [5] утверждают, что во время проведения опроса лечащему врачу необходимо тщательно подходить к истории имеющегося хронического заболевания/заболеваний, получить максимум информации проведенного фармацевтического анамнеза, схем проведенного лечения, результатов исследований и т.д.

Согласно, положению ВОЗ, именно здоровье полости рта является одним из основных показателей общего здоровья и качества жизни человека, оно определяется как «... состояние, характеризующееся отсутствием хронической боли в полости рта и в области лица, рака ротовой полости рта и горла, инфекций и язв полости рта, заболеваний пародонта и десны, зубного кариеса, выпадения зубов и других заболеваний и нарушений здоровья, ограничивающих способности человека кусать, жевать, улыбаться и говорить, что также говорит о его психосоциальном благополучии» (ВОЗ, 2003).

Поддержка полости рта в здоровом состоянии определяется работой всех защитных систем организма, основной движущей силой которой являются активные белковые компоненты, поступающие в ротовую полость в составе слюнной жидкости из всех слюнных желез, и именно ей обеспечивается постоянство показателей здоровья полости рта [10,11]. Слюна в полости рта циркулирует в открытой системе, обеспечивая постоянство различных констант. Поэтому изучение её показателей позволяет достоверно оценить изменения в тканях ротовой полости, которые вызывают заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, печени, почек и др. заболевания.

Согласно последним изысканиям, до 80% стоматологических больных имеют в анамнезе сочетанную соматическую патологию [7], все это в совокупности влияет и на состояние самого организма, увеличиваются затраты на лечение коморбидных системных заболеваний [12].

На наш взгляд, изучение состояния коморбидности у стоматологических больных необходимо придерживаться с точки зрения целостности организма, системности многих патологических процессов, учитывая степень влияния друг на друга [13, 14, 15].

По данным Е.Ю. Леонтьевой [16] между заболеваниями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями прослеживается прямая корреляционная взаимосвязь, присоединение к ним сахарного диабета 2 типа значительно усугубляет состояние всего пародонтального комплекса. Работами В.Д. Вагнер [17], Schenkein H.A [18], M.V. Furtado et al [19] и др. доказано наличие взаимосвязи эндокринными нарушениями и некариозными дефектами зубов.

Исследователями P. Yager, T. Edwards et al [20] при проведении первичного стоматологического осмотра более чем в 48,4% случаев выявили наличие одной соматической патологии, тогда как у 20% пациентов было выявлено состояние коморбидности. При анализе структуры заболеваемости в первую очередь выявлена патология сердечно-сосудистой и эндокринной системы в виде артериальной гипертензии, кардиомиопатии на фоне сахарного диабета 2-го типа. К сожалению, частота выявляемой артериальной гипертензии в стоматологической практике достигает высоких цифр, и составляет около 60% от всей соматической патологии. Достоверным признаком имеющейся патологии сосудистой системы является варикозные изменения подъязычных вен, также налицо преобразование слизистой оболочки [3,21].

Также известна взаимосвязь между патологией органов желудочно-кишечного тракта и анатомическими образованиями ротовой полости [22]. Конечно, не последнюю роль играет анатомо-функциональная взаимосвязь отделов пищеварительного тракта между собой, обусловленная единством развития и становления его отделов. Однако, по мнению А.И. Грудянова и др [6], Dewhirst FE [23], S. Reichert, A. Schlitt et al [24] выявление клинических признаков хронического рецидивирующего афтозного стоматита, катарального стоматита, пародонтита или других стоматологических заболеваний зачастую сопровождают воспалительные заболевания органов пищеварительного тракта, в частности кишечника и рассматриваются в данной ситуации как их внекишечные проявления. Отдельного внимания заслуживает факт изучения патоморфологических преобразований гемомикроциркуляции слизистой полости рта, что дает возможность по-новому оценить вопросы патогенеза с учетом тесную взаимосвязь и взаимозависимость проксимального и дистального отделов пищеварительного тракта [25, 26].

Следовательно, та или иная патология органов желудочно-кишечного тракта может явиться причиной патологических преобразований и в полости

рта, в тоже время изменение состояние всех компонентов пародонтального комплекса будет влиять на функциональное состояние пищеварительного тракта в целом.

Одним из наиболее распространённых симптомов при коморбидности является угнетение функции слюнных желез, так называемая – ксеростомия. Ксеростомия – это термин, который применяется для характеристики субъективного ощущения сухости во рту. Этот синдром представляет собой совокупность признаков и симптомов, связанных с уменьшением секреции слюны [27]. По некоторым данным показатель ксеростомии у таких пациентов колеблется в пределах 25-30%, причем этот показатель значительно выше среди лиц женского пола. Наиболее частыми причинами сухости в ротовой полости среди стоматологических пациентов являются применение ксерогенных препаратов: антидепрессантов, диуретиков, гипотензивных средств, противосудорожных, анальгетиков, нестероидных противовоспалительных, антигистаминных. Эффект от применения лекарственных средств, вызывающих сухость в полости рта, наиболее выражен у людей пожилого возраста. Общеизвестно, что ксеростомия приводит к снижению качества жизни пациентов [28].

Часто больным с артериальной гипертензией назначают ингибиторы АПФ в виде препаратов - дилорон, эналаприл, лизиноприл и каптоен; блокаторы Ca^{2+} каналов - леркамен, амлодипин, нормодипин; диуретики - арифон. Все они в значительной степени вызывают дисфункцию слюнных желез. В отличие от них ингибиторы АПФ (нолипрел), антагонисты рецепторов ангиотензина II (лориста, атаканд, юперо, микардис, валсартон) приводят к гиперсаливации [29].

Наличие дисфункции слюнных желез приводит к изменениям и в микробном ландшафте полости рта. По данным Алимова А.С. (2004) возрастает число колоний аэробных бактерий и снижается число лактобактерий, пептострептококков. Некоторым исследователям утверждается о наличии прямой корреляции между хроническим обструктивным бронхитом и состоянием пародонта, это можно объяснить мощным подавлением местного иммунитета в тканевых структурах полости рта [30,31].

Развивающиеся при сахарном диабете сосудистые нарушения, приводящие к нарушению трофических, репаративных функций могут явиться причиной патологической реорганизации костной основы челюстных костей. И первыми симптомами будут жалобы на признаки ксеростомии. Помимо этого, продукты гликирования связываясь с белковыми фракциями и липидами, нарушают глюкозный гомеостаз, что негативно отражается на состоянии тканевых структур пародонта, процессах остеосинтеза в целом [32,33,34].

Изучая особенности фармакокинетики применяемых лекарственных препаратов приходим к выводу, что имеется еще ряд стоматологической патологии ротовой полости, патогенез которых еще не ясен. Это и лекарственно-индуцированная гиперплазия десны, дисгевзии (нарушение вкусовой чувствительности), дисколориты твердых тканей зубов и т.д. Появление в слюне большого количества ле-

карственных препаратов имеет сложный механизм, это и процесс “рециркуляции” слюны, пассивный транспорт из плазмы крови, прежде всего водорастворимых препаратов. В своих исследованиях [7,12,35,36] на крысах установили влияние блокатора рецептора ангиотензина II («Лозартан») и антагониста В-адренорецептора (препарат изопротеренол) на морфологию и секрецию слюнных желез. Было установлено, что лозартан, влияя на мРНК ренин-ангиотензиновой системы, снижал секреторную активность ацинарных клеток, блокировал работу Na^{+}/K^{+} насоса, без изменения морфологической структур железистых клеток. Способность лекарственных веществ оказывать специфическое воздействие на клетки-мишени зависит от их транспорта через биологические барьеры, препятствием для которых может являться большая молекулярная масса, отсутствие белков-транспортёров, связывание с белками плазмы крови, в частности с альбумином [21,33,34].

Исходя из вышеизложенного, можно прийти к выводу, что изучение различными современными методами элементного состава слюны у коморбидных больных дает возможность точно определить динамику течения различных системных заболеваний, контроль дозирования назначаемых лекарственных средств [32,37,38,39]. Преимуществами использования слюны в качестве образца являются атравматичность сбора, безопасность биологического материала. Все это в совокупности даст возможность определить основную причину стоматологической патологии: сопутствующие заболевания или прием лекарственных веществ различных фармакологических групп [40,41,42,43].

Слюна как многокомпонентная биологическая жидкость имеет большой потенциал как диагностический маркер выявления различных заболеваний. Слюна, как и кровь, содержит большое количество белков и молекул нуклеиновых кислот, что отражает физиологический статус; однако, в отличие от других биологических жидкостей, диагностика слюны предлагает простой, недорогой, безопасный и неинвазивный подход к выявлению заболеваний и обладает высоким потенциалом, чтобы произвести революцию в диагностике заболеваний, одним словом, формируя новую перспективную отрасль в медицине – слюнную диагностику [44, 45, 46, 47].

По мнению зарубежных авторов, это возможно лишь при решении основной глобальной задачи – выявление специфических молекулярных биомаркеров различного вида патологий на фоне повышения их чувствительности среди компонентов слюнной жидкости, это уже новая эра внедрения нанотехнологий в стоматологию, создания нового направления молекулярной медицины [48, 49, 50].

Выводы. Знание действия системных лекарственных средств на ткани полости рта открывает возможность для целесообразного и дифференцированного выбора их использования, а также позволяет предложить различные методы диагностики, профилактики и коррекции негативного воздействия лекарственных препаратов на ткани ротовой полости. Поэтому изучение вопроса взаимосвязи

распространенности и тяжести течения патологий зубочелюстной системы на фоне сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов является актуальным, все это в совокупности позволяет улучшить качество оказываемой медицинской помощи, в частности стоматологической, что несомненно отразится на качестве жизни пациентов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет. – 2015. – №17. – С.12-16. [Trukhan DI, Trukhan LYu. Nekotorye aspekty komorbidnosti parodontita i serdechno-sosudistyh zabolevanij [Some aspects of comorbidity periodontitis and cardiovascular diseases]. Medicinskij sovet [Medical advice]. 2015; 17:12-16. (In Russ.)].
2. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов. Стоматологическая трибуна России. – 2015. – №2–С.12. [Trukhan LYu, Trukhan DI. Stomatologicheskie problemy gastroenterologicheskikh pacientov [Dental problems of gastroenterological patients]. Stomatologicheskaya tribuna Rossii [Dental Tribune Russia]. 2015; 2:12. (In Russ.)].
3. Цимбалистов А.В., Робакидзе Н.С., Тютюк С.Ю. и др. Клинико-иммунологические аспекты развития стоматологической патологии у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 15, № 16-1(111). – С. 114-118. [Tsimbalistov AV, Robakidze NS, Tytyuk SYu et al. Kliniko-immunologicheskie aspekty razvitiya stomatologicheskoy patologii u bol'nyh s hronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami kishchnika [Clinical and immunological aspects of the development of dental pathology in patients with chronic inflammatory bowel diseases]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya [Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy]. 2011; 15(16-1(111)):114-118. (In Russ.)].
4. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice Is it commonly researched? Canadian Family Physician. 2007; 5: 245-251. ID: 37349290
5. Harboun M, Ankri J. Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population. Rev Epidemiol Sante Publique. 2001; 49(3):287-98. PMID: 11427831
6. Алимов А.С. Особенности морфологии и состояние пристеночных микроорганизмов слизистой оболочки полости рта у больных, страдающих гипертонической болезнью. Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 17-19. [Alimov AS. Osobennosti morfologii i sostoyaniye pristenochnyh mikroorganizmov slizistoy obolochki polosti rta u bol'nyh, stradayushchih gipertonicheskoy boleznyu [Features of the morphology and state of parietal microorganisms of the oral mucosa in patients suffering from hypertension]. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal [Russian Dental Journal]. 2004; 2: 17-19. (In Russ.)].
7. Иорданишвили А.К., Лобейко В.В., Заборовский К.А., Подберезкина Л.А. Лечение реактивно-дистрофических заболеваний слюнных желез у людей старших возрастных групп. Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 43-47. [Iordanishvili AK, Lobejko VV, Zaborovskij KA, Podberyozykina LA. Lechenie reaktivno-distroficheskikh zabolevanij slyunnyh zhelyoz u lyudej starshih vozrastnyh grupp [Treatment of reactive-dystrophic diseases of the salivary glands in older age groups]. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2015; 1(49): 43-47. (In Russ.)].
8. Леонтьева Е. Ю., Быковская Т. Ю., Молчанова А. В. Коморбидность в стоматологической патологии. Главный врач. – 2017. – 5(55). – С. 22-24. [Leontyeva EYu, Bykovskaya TYu, Molchanova AV. Komorbidnost' v stomatologicheskoy patologii [Comorbidity in dental pathology]. Glavnij vrach [Chief physician]. 2017; 5(55): 22-24. (In Russ.)].
9. Михальченко Д.В., Маслак Е.Е., Наумова В.Н. Взаимосвязь сахарного диабета с заболеваниями полости рта: что знают об этом врачи-стоматологи и их пациенты? // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – №2(38). – С.51-53. [Mikhalchenko DV, Maslak EE, Naumova VN. Vzaimosvyaz' saharnogo diabeta s zabolevaniyami polosti rta: chto znayut ob etom vrachi-stomatologi i ih pacienty? [The relationship between diabetes mellitus and oral diseases: what do dentists and their patients know about this?]. Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal [Volgograd scientific and medical journal]. 2013; 2(38): 51-53. (In Russ.)].
10. Kimura K, Takase B. Significant association between periodontitis and cardiovascular risk. Circ J 2014; 78 (4): 837–8. DOI: 10.1253/circj.cj-14-0199
11. Е.Ф. Гайсина, Н.В. Изможерова, Е.В. Мандра. Побочные реакции в полости рта, индуцированные приемом лекарственных препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №7(162). – С.5-9. [Gaisina EF, Izmozherova NV, Mandra EV. Pobochnye reakcii v polosti rta, inducirovannye priemom lekarstvennyh preparatov, primenyaemyh pri serdechno-sosudistyh zabolevaniyah [Adverse reactions in the oral cavity induced by taking medications used for cardiovascular diseases]. Ural'skij medicinskij zhurnal. [Ural Medical Journal]. 2018; 7 (162): 5-9. (In Russ.)].
12. Lee YuH, Wong DT. Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. American Journal of Dentistry. 2009; 22(4):241-8. PMID: PMC2860957
13. Грудянов А.И. и др. Вопрос взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии. Стоматология. – 2015. – №3. – С.50-55. [Grudyanov AI, i dr Vopros vzaimosvyazi vospalitel'nyh zabolevanij parodonta i serdechno-sosudistoy patologii [The issue of the relationship between inflammatory periodontal diseases and cardiovascular pathology]. Stomatologiya [Dentistry]. 2015; 3: 50-55. (In Russ.)].
14. Цепов Л. М., Цепова Е. Л., Михеева Е. А. и др. Полипатии у стоматологических больных (по данным ретроспективного анализа медицинских карт стоматологических больных) // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2010. – №2. – С. 153–158. [Tsepov LM, Tsepova EL, Mikheeva EA et al. Polipatii u stomatologicheskikh bol'nyh (po dannym retrospektivnogo analiza medicinskih kart stomatologicheskikh bol'nyh) [Polypathies in dental patients (according to a retrospective analysis of medical records of dental patients)]. Vestnik Smolenskoj

- medicinskoj akademii [Bulletin of the Smolensk Medical Academy]. 2010; 2: 153-158. (In Russ.).
15. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002–5017. DOI: 10.1128/JB.00542-10
 16. Изможерова Н.В., Мандра Е.В., Гайсина Е.Ф. Побочные реакции в полости рта, индуцированные приемом лекарственных препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №7(162). – С.5-9. [Izmozherova NV, Mandra EV, Gaisina EF. Pobochnye reakcii v polosti rta, inducirovannye priemom lekarstvennyh preparatov, primenyaemyh pri serdechno-sosudistyh zabolovaniyah [Adverse reactions in the oral cavity induced by taking medications used for cardiovascular diseases]. *Ural'skij medicinskij zhurnal [Ural Medical Journal].* 2018; 7 (162): P.5-9. (In Russ.).]
 17. Вагнер В.Д. Влияние соматических заболеваний на качество жизни стоматологических пациентов с коморбидностью, нуждающихся в оперативном лечении // Институт стоматологии. – 2018. – №79. – С.26-27. [Vagner VD. Vliyanie somaticheskikh zabolovaniy na kachestvo zhizni stomatologicheskikh pacientov s komorbidnost'yu, nuzhdayushchihsva v operativnom lechenii [The influence of somatic diseases on the quality of life of dental patients with comorbidity who require surgical treatment]. *Institut stomatologii [Institute of Dentistry].* 2018; 79: 26-27. (In Russ.).]
 18. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40 (Suppl 14): S51–S69. DOI: 10.1111/jcpe.12060
 19. Furtado MV, Hong B-Y, Fava PL. End stage renal disease as a modifier of the periodontal microbiome. *BMC Nephrol.* 2013; 16: 80-88. DOI: 10.1186/s12882-015-0081-x
 20. Papapanou PN, Lindhe J, Sterrett JD, et al. Considerations on the contribution of ageing to loss of periodontal tissue support. *J Clin Periodontol.* 1991;18:611–615. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1991.tb00098.x
 21. Абдуллаев Д.Ш., Ризаев Ж.А., Абдуллаев Ш.Ю., Рустамова С.М. Исследование показателей смешанной слюны у пациентов с патологиями желудочно-кишечного тракта. // *Journal of medicine and innovations.* – 2022. – Т.4, вып.8. – С. 191-199. [Abdullaev DSh, Rizaev JA, Abdullaev ShYu, Rustamova SM. Issledovanie pokazatelej smeshannoj slyuny u pacientov s patologiyami zheludочно-kishechnogo trakta. // *Journal of medicine and innovations.* – 2022. – Т.4, вып.8. – С. 191-199. [Abdullaev DSh, Rizaev JA, Abdullaev ShYu, Rustamova SM. Issledovanie pokazatelej smeshannoj slyuny u pacientov s patologiyami zheludочно-kishechnogo trakta. [Study of mixed saliva parameters in patients with gastrointestinal pathologies]. *Journal of medicine and innovations [Journal of medicine and innovations].* 2022;4(8):191-199. (In Russ.).]
 22. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol.* 2000 2013;62:1–13. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x
 23. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002–5017. DOI: 10.1128/JB.00542-10
 24. Reichert S, Schlitt A, Beschow V. et al. Use of floss/ interdental brushes is associated with lower risk for new cardiovascular events among patients with coronary heart disease. *J Periodontol Res* 2015; 50 (2): 180–8. DOI: 10.1111/jre.12191
 25. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res.* 2015;116:307–311. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.116.301313
 26. Rafferty B, Jonsson D, Kalachikov S, et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med.* 2011;270:273–280. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02373.x
 27. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5721–5732. DOI: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005
 28. Гажва С.И. Взаимосвязь заболеваний внутренних органов и состояния полости рта // *Терапевтический архив.* – 2012. – Том 85, №10. – С.116-118. [Gazhva SI. Vzaimosvyaz' zabolovaniy vnutrennih organov i sostoyaniya polosti rta [The relationship between diseases of internal organs and the condition of the oral cavity]. *Tera-pevticheskij arhiv [Therapeutic archive].* 2012; 85(10):116-118. (In Russ.).]
 29. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, et al. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:e17–e18. DOI: 10.1161/01.ATV.0000155018.67835.1a
 30. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000; 71: 1535–1545. DOI: 10.1902/jop.2000.71.10.1535
 31. Teeuw WJ, Laine ML, Bizzarro S, et al. ANRIL polymorphism is associated with elevated CRP levels in periodontitis: a pilot case-control study. *Plos One.* 2015;10:e0137335 DOI:10.1371/journal.pone.0137335
 32. Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, et al. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease—Fact or fiction? *Atherosclerosis.* 2015;241:555–560. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.819
 33. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls. A case-control and pilot intervention study. *J Hum Hypertens.* 2016;30:24–29. DOI: 10.1038/jhh.2015.41
 34. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2014;41:70–79. DOI: 10.1111/jcpe.12171
 35. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2015. – №3. – С.88–91. [Trukhan DI, Goloshubina VV, Trukhan LYu. Izmeneniya so storony organov i tkanej polosti rta pri gastroenterologicheskikh zabolovaniyah [Changes in organs and tissues of the oral cavity in gastroenterological diseases]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology].* 2015; 3:88–91. (In Russ.).]
 36. Forner L, Larsen T, Kilian M, et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006;33:401–407. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x
 37. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(Suppl 14): S51–S69. DOI: 10.1111/jcpe.12060
 38. Stewart R, West M. Increasing evidence for an association between periodontitis and cardiovascular disease. *Circulation.* 2016;133:549–551. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020869
 39. Lee YuH, Wong DT. Saliva: An emerging biofluid for early detection of diseases. *American Journal of Dentistry.* 2019; 22(4):241-8. PMID: PMC2860957
 40. Belstrom D, Paster BJ, Fiehn NE, et al. Salivary bacterial fingerprints of established oral disease revealed by the Human Oral Microbe Identification using Next Generation Sequencing (HOMINGS) technique. *J Oral Microbiol.* 2016;8:30170. DOI: 10.3402/jom.v8.30170

41. Venkataramani A, Santo-Domingo NE, Main DM. Actinobacillus actinomycetemcomitans pneumonia with possible septic embolization. *Chest*. 1994;105:645–646. DOI: 10.1378/chest.105.2.645
42. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res*. 2015;116:307–311. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.301313
43. Ryden L, Buhlin K, Ekstrand E, et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: a report from the PAROKRANK study. *Circulation*. 2016;133:576–583. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020324
44. Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106:858–867. DOI: 10.1160/TH11-06-0392
45. Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, et al. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol*. 2005;76:731–736. DOI: 10.1902/jop.2005.76.5.731
46. Rafferty B, Jonsson D, Kalachikov S, et al. Impact of monocytic cells on recovery of uncultivable bacteria from atherosclerotic lesions. *J Intern Med*. 2011;270:273–280. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02373.x
47. Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, et al. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol*. 2000;71:1535–1545. DOI: 10.1902/jop.2000.71.10.1535
48. Nicu EA, Van der Velden U, Nieuwland R, et al. Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:162–170. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03219.x
49. Di Fede, Di Liberto, G. Occhipinti et al. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study. *Oral Pathol. Med*. 2008; 37(6): 336–340. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2008.00646.x
50. Orosz M., Sonkodi I. Oral manifestations in Crohn's disease and dental management. *Fogorv. Sz*. 2004; 97(3):113-117. PMID: 15282976