Ilmiy tadqiqotlar va ularning yechimlari jurnali
Aoka guvohnoma № 323759 ISSN: 3060-4818

УДК: 616.314.17-008.1:616.36-004

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Мухторов Зариф Комилжонович
Ассистент кафедры
стоматологии университета «Zarmed»
https://doi.org/10.5281/zenodo.23665484

Аннотация. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) и метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) – широко распространённые хронические воспалительные заболевания, которые часто сочетаются на фоне метаболического синдрома. В обзоре систематизированы данные об эпидемиологической связи этих состояний, о клинико-иммунологических механизмах взаимодействия и о результатах лечения пародонтита у больных жировой болезнью печени. По данным метаанализа пяти исследований (27 703 участника), пародонтит ассоциирован с жировой болезнью печени (отношение шансов 1,48; 95% ДИ 1,15–1,89), но после поправки на метаболические показатели связь утрачивала достоверность (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,95–1,35). Патогенетическим звеном служит ось «полость рта – кишечник – печень»: Porphyromonas gingivalis, липополисахарид, TLR4/NF-κB-сигналинг, IL-6, TNF-α, сдвиг Th17-ответа, окислительный стресс. В рандомизированном исследовании (n = 40) профессиональная санация с удалением поддесневых отложений (SRP) снижала АЛТ (–12 против +1 Ед/л через 12 недель) и титр антител к P. gingivalis. На этой основе предложена модель комплексного лечения, объединяющая этиотропную пародонтологическую терапию, коррекцию метаболических факторов и мониторинг клинико-иммунологических показателей. Доказательная база ограничена малыми выборками, поэтому модель требует клинической проверки.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, Porphyromonas gingivalis, системное воспаление, ось «полость рта – кишечник – печень», комплексное лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический генерализованный пародонтит – хроническое инфекционно-воспалительное заболевание тканей пародонта, поддерживаемое дисбиозом полости рта и приводящее к разрушению связочного аппарата и костной ткани. По имеющимся оценкам, им страдает около половины взрослого населения мира, особенно среднего и старшего возраста [1]. Параллельно растёт распространённость жировой болезни печени: по данным глобального анализа, её частота составляет около 24% [2]. Заболевание охватывает спектр от простого стеатоза до стеатогепатита, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

В 2023 г. международный консенсус предложил заменить термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) на «метаболическая дисфункция-ассоциированная стеатотическая

болезнь печени» (MASLD): для диагноза необходимо наличие стеатоза печени и не менее одного из пяти кардиометаболических факторов риска [3]. В настоящей работе используется аббревиатура МАЖБП; следует учитывать, что большинство цитируемых исследований выполнено на пациентах с НАЖБП, критерии которой перекрываются с новыми, но не тождественны им.

Интерес к связи ХГП и МАЖБП обусловлен общностью звеньев патогенеза – хронического системного воспаления, инсулинорезистентности и дисбиоза. Вместе с тем данные неоднозначны: часть работ выявляет связь, часть – не подтверждает её после поправки на метаболические факторы [1, 4]. Для практической стоматологии важно другое: пародонтит является потенциально модифицируемым фактором, а его лечение, как показали первые рандомизированные исследования, может сопровождаться улучшением печёночных показателей [5]. Это ставит вопрос о клинико-иммунологическом обосновании комплексного подхода, при котором пародонтологическая терапия сочетается с контролем метаболических факторов.

Цель обзора – на основе анализа современных данных обосновать с клинико-иммунологических позиций комплексное лечение ХГП у пациентов с МАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен аналитический (нарративный) обзор публикаций из баз PubMed/MEDLINE, PubMed Central и Google Scholar по ключевым словам periodontitis, nonalcoholic fatty liver disease, MASLD, Porphyromonas gingivalis, oral–gut–liver axis, periodontal treatment, liver enzymes. Приоритет отдавался систематическим обзорам, метаанализам, рандомизированным клиническим исследованиям и работам по механизмам взаимодействия. Количественные данные приведены так, как они представлены в первоисточниках.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ПАРОДОНТИТА И ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Метаанализ Wijarnpreecha и соавт. (2020) объединил пять исследований с 27 703 участниками. При определении пародонтита по глубине кармана более 3,5–4 мм объединённое ОШ без поправок составило 1,48 (95% ДИ 1,15–1,89; I^2 = 92%), однако после использования скорректированных оценок снижалось до 1,13 и теряло достоверность (95% ДИ 0,95–1,35; I^2 = 67%). При определении по уровню клинического прикрепления не менее 3 мм ОШ без поправок составило 1,13 (95% ДИ 1,07–1,20), а скорректированное – 1,08 (95% ДИ 0,94–1,24) (рис. 1). Авторы пришли к выводу, что связь утрачивает значимость при учёте метаболических параметров, то есть именно метаболические нарушения, а не пародонтит сам по себе, могут быть предрасполагающим фактором жировой болезни печени [4].

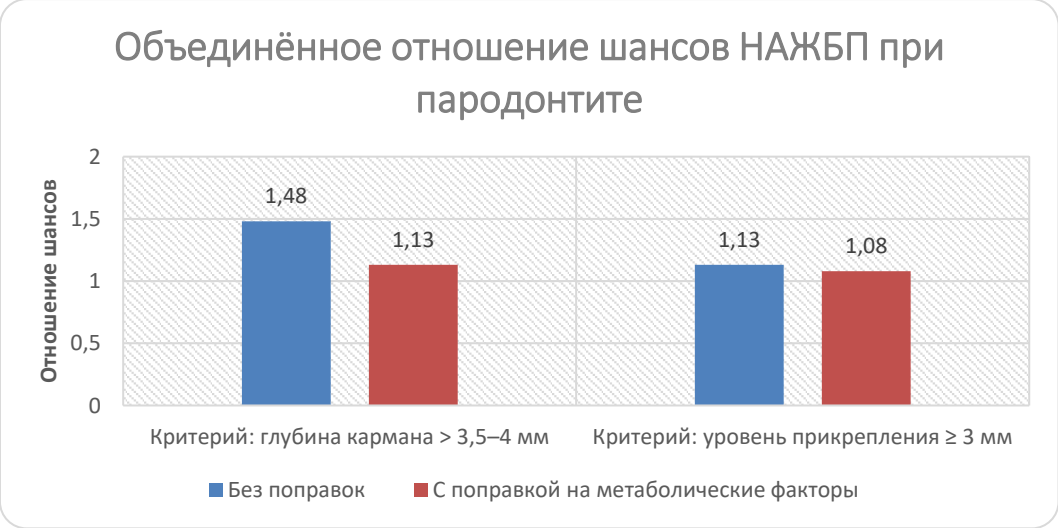


Рис. 1. Объединённое ОШ жировой болезни печени у пациентов с пародонтитом до и после поправки на метаболические факторы (по данным метаанализа [4])

В более поздних данных картина остаётся неоднородной. По сведениям обзора [1], метаанализ семи исследований (192 815 участников) не выявил достоверной общей связи (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,97–1,12; I^2 = 58%), причём лишь когортные исследования показывали недостоверную тенденцию. В то же время в отдельных работах получены положительные результаты: в японском исследовании глубокие пародонтальные карманы (≥ 4 мм) выявлялись у 86,7% пациентов с НАЖБП и у 72,9% без неё, а после поправки на сопутствующие факторы оставались независимо связаны с заболеванием (скорректированное ОШ 1,881; 95% ДИ 1,184–2,987) [6]; по данным американской выборки, ОШ умеренного и тяжёлого пародонтита составило 1,54 [7]; у больных стеатогепатитом пародонтит встречался значительно чаще, чем у пациентов без него, однако после учёта метаболического синдрома достоверность связи ослабевала [8]. Результаты сведены в таблице 1.

Таблица 1. Эпидемиологические данные о связи пародонтита и жировой болезни печени

Источник	Дизайн	Основной результат
Wijarnpreecha и соавт., 2020 [4]	Метаанализ, 5 исследований, 27 703 участника	ОШ 1,48 (1,15–1,89) без поправок; 1,13 (0,95–1,35) с поправкой; I^2 = 92% и 67%
Xu, Tang, 2023 (по данным [1])	Метаанализ, 7 исследований, 192 815 участников	ОШ 1,04 (0,97–1,12); I^2 = 58%; достоверной связи нет
Iwasaki и соавт., 2018 [6]	Поперечное исследование, Япония	Карманы ≥ 4 мм: 86,7% против 72,9%; скорр. ОШ 1,881 (1,184–2,987)
Weintraub и соавт., 2019 [7]	Национальная выборка, США	ОШ умеренного и тяжёлого пародонтита 1,54
Alazawi и соавт., 2017 [8]	Пациенты с НАЖБП, гистология печени	Пародонтит чаще при стеатогепатите и фиброзе; связь слабеет после учёта метаболического синдрома

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о возможной, но не доказанной причинной связи. Главным объясняющим фактором остаётся общий метаболический фон –

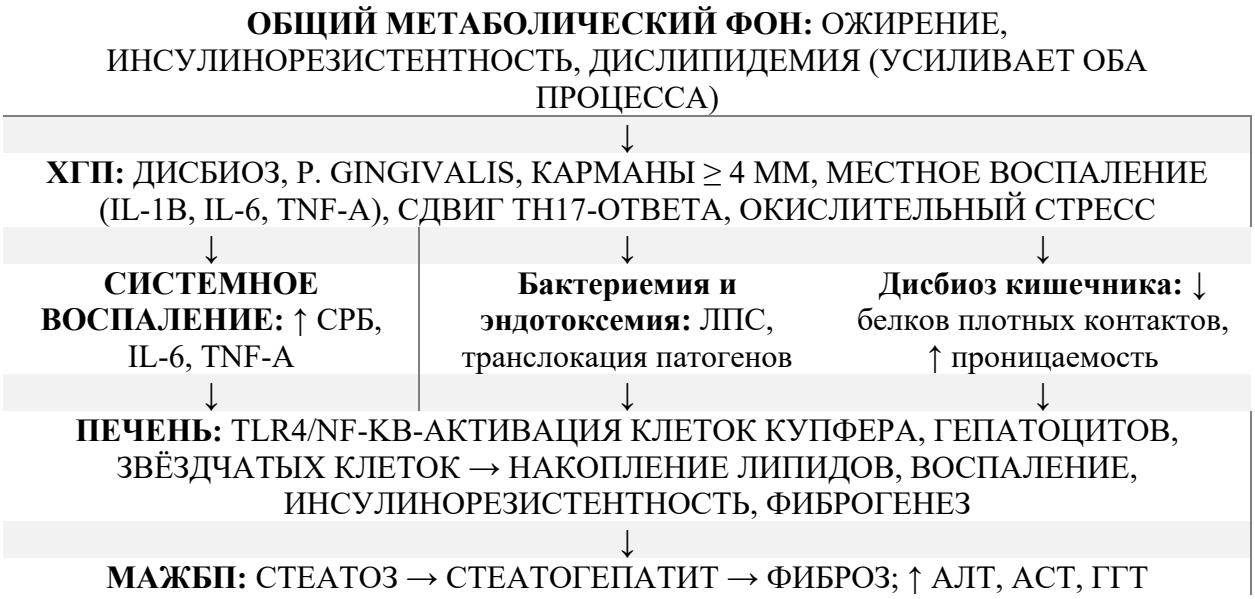
ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия. Это принципиально важно для клинической практики: у пациента с МАЖБП ХГП следует рассматривать не как изолированную патологию, а как часть коморбидного состояния, требующего междисциплинарного подхода.

2. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Основой концепции служит ось «полость рта – кишечник – печень» (рис. 2). Роль оральной и кишечной микробиоты, прежде всего P. gingivalis, при НАЖБП рассматривается как центральная [9], а иммунологический ответ при сочетании НАЖБП и пародонтита обобщён в [10]. Ведущим пародонтопатогеном считается Porphyromonas gingivalis; её липополисахарид (ЛПС) запускает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов [5]. В исследованиях пациентов с НАЖБП и стеатогепатитом P. gingivalis обнаруживалась в слюне чаще, чем в контроле [5, 11], а её роль связывают с прогрессированием заболевания печени [12]. В эксперименте ЛПС P. gingivalis вызывал избыточное накопление липидов в гепатоцитах через активацию NF-κB и JNK [13].

Выделяют два пути воздействия. Прямой путь предполагает проникновение патогенов через нарушенный барьер слизистой в кровоток и в печень; в опытах на животных P. gingivalis достигала печени и влияла на печёночный метаболизм [1]. Непрямой путь связан с заглатыванием патобионтов: они изменяют состав микробиоты кишечника, снижают экспрессию белков плотных контактов (ZO-1, окклюдин) и повышают проницаемость кишечного барьера, что увеличивает поступление ЛПС в портальный кровоток [1, 14]. В печени ЛПС активирует TLR4 на клетках Купфера, гепатоцитах и звёздчатых клетках, вызывая выброс IL-6, IL-1β и TNF-α, инсулинорезистентность и фиброгенез [1]. У пациентов с НАЖБП повышена чувствительность к эндотоксину: даже его малые количества способны вызывать повреждение печени [15].

Рис. 2. Схема взаимодействия ХГП и МАЖБП по оси «полость рта – кишечник – печень» (составлена по данным [1, 5, 13–15])



Иммунологический компонент включает системное воспаление и дисбаланс Т-клеточного ответа. Метаанализ показал достоверно более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) при хроническом пародонтите, чем в контроле [16]; в плазме таких пациентов повышены также IL-6,

IL-1β и TNF-α [1]. При пародонтите выявлена корреляция Th1- и Th17-лимфоцитов с тяжестью поражения [17], а в периферической крови увеличена доля IL-23R$^+$ клеток Th17 при неизменной общей доле Th17, что указывает на системный иммунный сдвиг, способный усиливать печёночное воспаление при поступлении кишечного ЛПС [1, 18]. Дополнительный вклад вносит окислительный стресс: при пародонтите повышены маркёры перекисного окисления липидов и окислительного повреждения ДНК, которые взаимно усиливаются с провоспалительными цитокинами [1]. Основные клинико-иммунологические звенья представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клинико-иммунологические звенья связи ХГП и МАЖБП

Звено	При ХГП	При МАЖБП / печени
P. gingivalis, ЛПС	Ведущий пародонтопатоген; ЛПС индуцирует цитокины и хемокины [5]	ЛПС вызывает накопление липидов в гепатоцитах (NF-κB, JNK) [13]; патоген связан с прогрессированием НАЖБП [11, 12]
TLR4/NF-κB	Активация воспалительного ответа на ЛПС [1]	Активация клеток Купфера, гепатоцитов, звёздчатых клеток; фиброгенез [1]
IL-6, TNF-α, IL-1β	Повышены в плазме [1]	Выделяются клетками Купфера под действием ЛПС [1]
СРБ	Выше, чем в контроле [16]; снижается после лечения [19, 20]	Маркёр системного воспаления при метаболических нарушениях
Th17/Th1	Корреляция с тяжестью [17]; ↑ IL-23R$^+$ Th17 [18]	Системный иммунный сдвиг может усиливать печёночное воспаление [1]
Барьер кишечника	Заглатывание патобионтов	↓ ZO-1, окклюдина; эндотоксемия [1, 14]
Окислительный стресс	↑ маркёров перекисного окисления [1]	Митохондриальная дисфункция, активация звёздчатых клеток [1]

3. ВЛИЯНИЕ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕЧЕНИ

До недавнего времени влияние пародонтологического лечения на НАЖБП было практически не изучено [21]. Наиболее важные данные получены в многоцентровом рандомизированном исследовании PERION (Kamata и соавт., 2022) [5]. Включались взрослые с НАЖБП, пародонтитом, уровнем АЛТ не менее 40 Ед/л и стеатозом не ниже 1 степени; из 164 обследованных рандомизированы 40 пациентов (18 мужчин и 22 женщины): 20 получали SRP, 20 – обучение чистке зубов без SRP. Исследование было открытым; первичной конечной точкой служило изменение АЛТ за 12 недель, вторичной – изменение титра IgG к P. gingivalis [5].

Через 12 недель в группе SRP отмечено большее снижение АЛТ (–12 против +1 Ед/л; разность –12; 95% ДИ от –20 до –5; p = 0,002), АСТ (–9,6 против +0,6 Ед/л; p = 0,0013) и ГГТ (–27 против +1 Ед/л; p = 0,03) (рис. 3). Содержание жира в печени по МРТ снизилось на 2,2 процентного пункта против прироста на 0,08 (p = 0,001). Одновременно в группе SRP уменьшились титры антител к P. gingivalis (p = 0,0092 и 0,0013 для двух штаммов), активность эндотоксина в крови (p = 0,002) и уровень ферритина (p = 0,004), а также глубина пародонтальных карманов (–0,4 против –0,1 мм; p = 0,002). Эффект по АЛТ, АСТ и ГГТ сохранялся к 60-й неделе (АЛТ –15 против +1 Ед/л; p =

0,0057), тогда как улучшение эластографических показателей жёсткости печени к этому сроку не подтверждалось. Серьёзных нежелательных явлений не было [5].

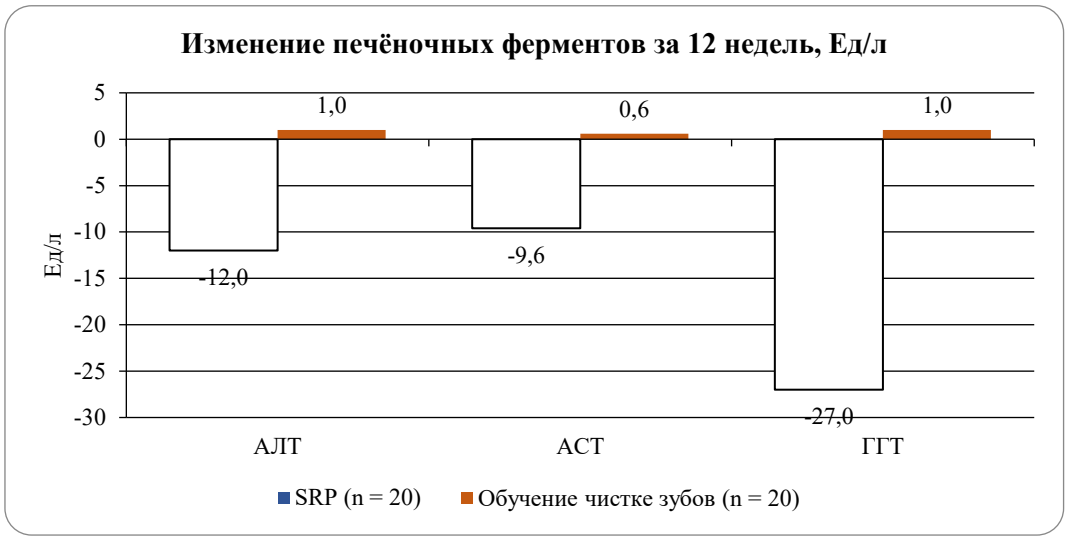


Рис. 3. Изменение печёночных ферментов через 12 недель в исследовании PERION (по данным [5])

Принципиально важно, что системные цитокины и СРБ за 12 недель достоверно не изменились: для TNF-α p = 0,94, для IL-6 p = 0,51, для высокочувствительного СРБ p = 0,11, причём исходные значения СРБ и IL-6 были низкими [5]. Следовательно, наблюдаемый эффект лучше объясняется снижением бактериальной и эндотоксиновой нагрузки (антитела к P. gingivalis, активность эндотоксина), чем изменением системных цитокинов. Это согласуется с гипотезой о ключевой роли ЛПС в оси «полость рта – кишечник – печень», но не доказывает её. Ранее в пилотном исследовании на 10 пациентах трёхмесячная нехирургическая пародонтологическая терапия также сопровождалась улучшением АСТ и АЛТ [11]. Основные сведения об исследовании приведены в таблице 3.

Таблица 3. Рандомизированное исследование PERION: основные результаты [5]

Показатель (изменение за 12 нед.)	SRP (n = 20)	Без SRP (n = 20)	p
АЛТ, Ед/л	–12	+1	0,002
АСТ, Ед/л	–9,6	+0,6	0,0013
ГГТ, Ед/л	–27	+1	0,03
Жир в печени (МРТ), %	–2,2	+0,08	0,001
Активность эндотоксина ($\times 10^{-2}$)	–0,04	0,0003	0,002
Ферритин, нг/мл	–35	+17	0,004
Глубина кармана, мм	–0,4	–0,1	0,002
TNF-α, IL-6, высокочувствительный СРБ	без достоверных изменений	без достоверных изменений	0,94; 0,51; 0,11

4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Совокупность данных позволяет обосновать комплексный подход к ведению пациентов с ХГП и МАЖБП. Его логика определяется двумя фактами: общим метаболическим фоном, который

в наибольшей степени объясняет связь заболеваний [4], и тем, что санация пародонтальной инфекции сама по себе может улучшать печёночные показатели [5]. Поэтому одной пародонтологической терапии недостаточно, а контроля метаболических факторов без санации очага хронического воспаления также недостаточно. Предлагаемая модель включает четыре взаимосвязанных этапа (рис. 4).

Для оценки исходного состояния и эффективности лечения целесообразно сочетать пародонтологические и печёночные показатели. В исследовании PERION стеатоз диагностировали ультразвуковым исследованием в B-режиме с подтверждением транзиентной эластографией и магнитно-резонансной эластографией, содержание жира в печени оценивали по MPT (PDFF), а из пародонтологических параметров использовали глубину кармана и кровоточивость при зондировании [5]. В рутинной стоматологической практике основой могут служить печёночные ферменты (АЛТ, АСТ, ГГТ), показатели углеводного и липидного обмена и стандартные пародонтальные индексы, тогда как углублённую оценку печени целесообразно проводить совместно с гепатологом. Повторную оценку через 12 недель выбирают потому, что именно к этому сроку в РКИ было показано снижение ферментов и титров антител к P. gingivalis [5].

Рис. 4. Модель комплексного ведения пациента с ХГП и МАЖБП (составлена на основе данных [1, 5]; требует клинической валидации)

Этап 1. Оценка: пародонтологический статус (глубина карманов, уровень прикрепления, кровоточивость, рентгенография); печёночные и метаболические показатели (АЛТ, АСТ, ГГТ, глюкоза, липиды, ИМТ) совместно с гепатологом; СРБ, IL-6, TNF-α, при возможности – маркёры P. gingivalis

↓

Этап 2. Этиотропная пародонтологическая терапия: обучение гигиене, профессиональная гигиена, SRP, устранение местных факторов, контроль эффективности через 12 недель

↓

Этап 3. Коррекция метаболических факторов совместно с гепатологом и эндокринологом: питание, физическая активность, контроль массы тела, глюкозы и липидов (по назначению врачей-специалистов)

↓

Этап 4. Мониторинг и поддерживающая терапия: повторная оценка пародонтологических, печёночных и воспалительных показателей, регулярные профилактические визиты

Следует отметить границы доказательности. Эффективность SRP при МАЖБП показана в единственном рандомизированном исследовании с малой выборкой [5], а перспективные направления – модуляция микробиоты, антиоксидантная терапия, комбинация пародонтологического лечения с коррекцией образа жизни – остаются предметом исследований и пока не имеют подтверждения в клинических испытаниях [1]. Поэтому в модель включены только вмешательства с доказанным или общепризнанным обоснованием, а назначение лекарственных средств при МАЖБП относится к компетенции гепатолога. Результаты собственного

клинического исследования, включая динамику пародонтальных индексов и иммунологических показателей, позволят уточнить и проверить предлагаемую схему.

5. ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что связь ХГП и МАЖБП следует рассматривать как коморбидность на общем метаболическом фоне, внутри которой пародонтит может выступать модифицируемым усиливающим фактором. С практической точки зрения важны три вывода. Во-первых, наличие пародонтита у пациента с МАЖБП – основание для обязательной санации, поскольку она улучшает печёночные показатели и снижает эндотоксиновую нагрузку [5]. Во-вторых, оценка эффекта должна включать не только пародонтологические индексы, но и печёночные ферменты, а при возможности – показатели бактериальной нагрузки и воспаления. В-третьих, интерпретация иммунологических данных требует осторожности: в исследовании PERION системные цитокины и СРБ не изменились [5], а локальные и системные изменения иммунного ответа могут проявляться позднее или в других маркёрах.

Ограничениями доказательной базы являются высокая гетерогенность метаанализов (I^2 от 58% до 92%) [1, 4], различие критериев пародонтита и жировой болезни печени, преобладание поперечных исследований, малая выборка и открытый дизайн единственного РКИ, отсутствие гистологического подтверждения состояния печени и отсутствие контрольной группы без пародонтита [5]. Кроме того, в большинстве работ использовался критерий НАЖБП, а не MASLD [3].

6. ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для обоснования комплексного лечения необходимы исследования следующих типов:

– рандомизированные многоцентровые исследования с большей выборкой и наблюдением не менее года, использующие критерии MASLD и единые критерии пародонтита;

– оценка расширенного набора иммунологических показателей (СРБ, IL-6, TNF-α, Th17/Treg-баланс, титры антител и бактериальная нагрузка P. gingivalis) в динамике;

– изучение сочетанных программ: пародонтологическое лечение в комбинации с коррекцией образа жизни и модуляцией микробиоты;

– стратификация пациентов по степени фиброза печени и по метаболическому статусу, что позволит выявить подгруппы с наибольшей пользой от санации пародонта;

– междисциплинарные модели помощи с участием стоматолога, гепатолога и эндокринолога [1].

ВЫВОДЫ

1. Связь ХГП и МАЖБП подтверждается эпидемиологически, но после поправки на метаболические факторы теряет достоверность (ОШ 1,48 → 1,13) [4]; ведущим объясняющим фактором остаётся общий метаболический фон.

2. Клинико-иммунологическую основу взаимодействия составляют P. gingivalis и липополисахарид, TLR4/NF-κB-сигналинг, повышение IL-6 и TNF-α, сдвиг Th17-ответа, окислительный стресс и нарушение барьера кишечника.

3. Пародонтологическое лечение (SRP) в РКИ снижало АЛТ, АСТ, ГГТ, содержание жира в печени, титры антител к P. gingivalis и активность эндотоксина, но не меняло системные цитокины и СРБ за 12 недель [5].

4. Обосновано комплексное ведение, объединяющее этиотропную пародонтологическую терапию, коррекцию метаболических факторов и мониторинг клинико-иммунологических показателей; модель требует проверки в крупных клинических исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lyu Z., Zhu J., Chen D. Chronic periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease: recent advances in mechanisms of association // Int J Gen Med. – 2025. – Vol. 18. – P. 7357–7369. – doi:10.2147/IJGM.S554833.
2. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol. 15. – P. 11–20.
3. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature // J Hepatol. – 2023. – Vol. 79, No. 6. – P. 1542–1556. – doi:10.1016/j.jhep.2023.06.003.
4. Wijarnpreecha K., Panjawatanan P., Cheungpasitporn W., et al. The association between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // J Gastrointestin Liver Dis. – 2020. – Vol. 29, No. 2. – P. 211–217. – doi:10.15403/jgld-841.
5. Kamata Y., Kessoku T., Shimizu T., et al. Periodontal treatment and usual care for nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter, randomized controlled trial // Clin Transl Gastroenterol. – 2022. – Vol. 13, No. 11. – Art. e00520. – doi:10.14309/ctg.0000000000000520.
6. 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. – Vol. 8. – Art. 7496.
7. Weintraub J.A., Lopez Mitnik G., Dye B.A. Oral diseases associated with nonalcoholic fatty liver disease in the United States // J Dent Res. – 2019. – Vol. 98, No. 11. – P. 1219–1226.
8. Alazawi W., Bernabe E., Tai D., et al. Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, No. 12. – Art. e0185902.
9. 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. – Vol. 9. – Art. 822190.
10. Hatasa M., Ohsugi Y., Katagiri S., et al. Relationship between NAFLD and periodontal disease from the view of clinical and basic research, and immunological response // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, No. 7. – Art. 3728.
11. 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. – Vol. 12. – Art. 16.
12. Nakahara T., Hyogo H., Ono A., et al. Involvement of Porphyromonas gingivalis in the progression of non-alcoholic fatty liver disease // J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 53. – P. 269–280.

13. Ding L.Y., Liang L.Z., Zhao Y.X., et al. Porphyromonas gingivalis-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF-κB and JNK signaling pathways // Oral Dis. – 2019. – Vol. 25. – P. 1789–1797.
14. 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. – Vol. 10, No. 7. – Art. e0134234.
15. Imajo K., Fujita K., Yoneda M., et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling // Cell Metab. – 2012. – Vol. 16. – P. 44–54.
16. Paraskevas S., Huizinga J.D., Loos B.G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis // J Clin Periodontol. – 2008. – Vol. 35, No. 4. – P. 277–290.
17. Chen X.T., Chen L.L., Tan J.Y., et al. Th17 and Th1 lymphocytes are correlated with chronic periodontitis // Immunol Invest. – 2016. – Vol. 45, No. 3. – P. 243–254.
18. Suárez L.J., Vargas D.E., Rodríguez A., et al. Systemic Th17 response in the presence of periodontal inflammation // J Appl Oral Sci. – 2020. – Vol. 28. – Art. e20190490.
19. D'Aiuto F., Parkar M., Andreou G., et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers // J Dent Res. – 2004. – Vol. 83, No. 2. – P. 156–160.
20. Marcaccini A.M., Meschiari C.A., Sorgi C.A., et al. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects // J Periodontol. – 2009. – Vol. 80, No. 4. – P. 594–602.
21. Kuraji R., et al. Periodontal disease–related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an emerging concept of oral–liver axis // Periodontol 2000. – 2021. – Vol. 87, No. 1. – P. 204–240.