

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ PHYSIOPATHOLOGY

УДК 616-092.11

doi:10.21685/2072-3032-2021-2-13

Особенности микроциркуляции в пародонте при различных системных заболеваниях (обзор литературы)

Е. А. Степанов¹, Л. В. Курашвили²,
Н. И. Микуляк³, Я. П. Моисеев⁴, А. С. Кинзирский⁵

^{1,2,3,4}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

⁵Институт физиологически активных веществ Российской академии наук
Черноголовка, Московская область, Россия

¹stepanow.evgenyi95@mail.ru, ²meidpgumi@yandex.ru,

^{3,4}normphys@mail.ru, ⁵akinz@inbox.ru

Аннотация. Большой процент инфекционных заболеваний, наблюдаемых у людей, сопровождается воспалением десен, у них страдает структура соединительной ткани и прикорневая ткань вокруг зубов. Это сопровождается утратой функциональных единиц зубочелюстной системы. В последнее десятилетие все большее внимание уделяется связи между заболеваниями пародонта и развитием системных заболеваний. Многие системные нарушения могут привести к увеличению распространенности, частоты или тяжести заболеваний пародонта. Эндогенная интоксикация организма может быть первичной причиной изменения пародонта. Воспаление является основным признаком заболевания пародонта, но иммунный ответ хозяина на патогены пародонта очень важен и может привести к различиям в тяжести заболевания пародонта. Патогены и их продукты, а также медиаторы воспаления, вырабатываемые в тканях пародонта, могут попадать в кровоток, а затем в различные ткани и тем самым способствовать развитию системных заболеваний. Взаимосвязь системных заболеваний с патологией пародонта доказать очень сложно, точнее, очень часто не удастся найти связующий механизм между ними. Однако в ряде исследований была установлена прямая зависимость системной патологии с поражением пародонта. В работе обобщены данные литературы о состоянии микроциркуляции пародонта на фоне нарушения микробного равновесия при той или иной патологии.

Ключевые слова: пародонтит, сердечно-сосудистые заболевания, микроциркуляция, пародонтопатогены, воспаление

Для цитирования: Степанов Е. А., Курашвили Л. В., Микуляк Н. И., Моисеев Я. П., Кинзирский А. С. Особенности микроциркуляции в пародонте при различных системных заболеваниях // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2021. № 2. С. 137–150. doi:10.21685/2072-3032-2021-2-13

The features of parodontium's microcirculation in various systemic diseases (a literature review)

© Степанов Е. А., Курашвили Л. В., Микуляк Н. И., Моисеев Я. П., Кинзирский А. С., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

E.A. Stepanov¹, L.V. Kurashvili²,
N.I. Mikulyak³, Ya.P. Moiseev⁴, A.S. Kinzirskiy⁵

^{1,2,3,4}Penza State University, Penza, Russia

⁵Institute of Physiologically Active Substances of the Russian Academy of Sciences,
Chernogolovka, Moscow region, Russia

¹stepanow.evgenyi95@mail.ru, ²meidpgumi@yandex.ru,

^{3,4}normphys@mail.ru, ⁵akinz@inbox.ru

Abstract. A large percentage of infectious diseases observed in humans are accompanied by inflammation of the gums, they suffer from the connective tissue's structure and the root tissue around the teeth. This is accompanied by the loss of functional units of the dentition. In the last decade, more and more attention has been paid to the relationship between periodontal disease and the development of systemic diseases. Many systemic disorders can lead to an increase in the prevalence, frequency, or severity of periodontal disease. Endogenous intoxication of the body can be the primary cause of parodontium changes. Inflammation is the main symptom of parodontium disease, but the host's immune response to parodontium pathogens is very important and can lead to differences in the severity of parodontium disease. Pathogens and their products, as well as inflammatory mediators produced in the parodontium tissues, can enter the bloodstream and then into various tissues and thereby contribute to the development of systemic diseases. It is very difficult to prove the relationship of systemic diseases with parodontium pathology, more precisely, very often it is not possible to find a connecting mechanism between them. However, a number of studies have established a direct relationship between systemic pathology and parodontium lesions. The work summarizes the literature data on the state of parodontium microcirculation against the background of microbial imbalance in a particular pathology.

Keywords: parodontium, cardiovascular diseases, microcirculation, parodontium pathogens, inflammation

For citation: Stepanov E.A., Kurashvili L.V., Mikulyak N.I., Moiseev Ya.P., Kinzirskiy A.S. The features of parodontium's microcirculation in various systemic diseases (a literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2021;2:137–150. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2021-2-13

Пародонтит, как правило, связан со значительным, если не со всеми острыми и хроническими заболеваниями организма, сопровождающимися эндотелиальной дисфункцией, которая обратима после успешной пародонтальной терапии у пациентов с артериальной гипертензией [1]. В работах Elter и др. [2] продемонстрированы случаи лечения пародонта, которое приводило к значительному улучшению функции эндотелия и при этом снижался уровень сывороточного С-реактивного белка и интерлейкина-6, т.е. к нормализации общего состояния. Из-за увеличения средней продолжительности жизни населения распространенность заболеваний тканей пародонта (хронические формы) постепенно растет [3, 4]. Лечение хронических заболеваний часто проводится различными специалистами узкоспециализированными методами [5, 6]. Однако хроническое течение заболеваний пародонта часто возникает, развивается и протекает параллельно с другими болезнями [7]. Хронические заболевания снижают продолжительность жизни, а заболевания пародонта усугубляют состояние организма и, тем самым, уменьшают продолжительность жизни. Из-за высокой вероятности развития у пациентов с хро-

ническими заболеваниями дополнительных состояний необходимо научное изучение корреляций между заболеваниями. Подобная корреляция часто выходит за рамки медицинских дисциплин. Примером этого является корреляция между стоматологическими и соматическими заболеваниями [8].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения заболевания пародонта имеют широкое распространение. Как взрослое, так и детское население планеты имеют признаки пародонтопатий – около 95 и 80 % соответственно. Высокий уровень воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) приходится на возраст 20–44 лет (от 65–95 %) и 15–19 лет (от 55–89 %) [9].

По мнению ряда авторов, воспалительные заболевания пародонта относятся к полиэтиологичным заболеваниям, характеризующимся деструктивными процессами в костной ткани [10].

Основным механизмом развития ВЗП являются микроциркуляторные нарушения в тканях, окружающих зуб. Упорядоченное движение крови и лимфы по микрососудам в ткани пародонта очень чувствительно к изменению показателей гемодинамики [11, 12].

Этиопатогенез микроциркуляторных расстройств при заболеваниях пародонта может иметь разное происхождение: во-первых – изменение защитных систем пародонта вследствие нарушения целостности эндотелия микрососудов; во-вторых – хроническая гипоксия, изменение трофики с последующей деструкцией тканей пародонта как результат дезорганизации микроциркуляторного русла [13].

Микроциркуляторная система и ее эндотелий представляют самую обширную сеть организма. Она состоит из нескольких функциональных единиц: терминальное микроциркуляторное русло и движение крови в нем; экстравазальная (интерстициальная) единица; лимфатический отдел системы кровообращения. К сосудам микроциркуляторного русла относят все сосуды диаметром от 2 до 200 мкм, а именно артериолы, венулы, капилляры, артериовенулярные шунты, лимфатические сосуды [14].

Микроциркуляторная перфузия подчиняется миогенным, метаболическим и нейрогуморальным механизмам, которые контролируют локальный кровоток. Миогенная ауторегуляция – это внутренняя способность кровеносного сосуда сжиматься или расширяться в ответ на действие оксида азота (NO) – мощного эндогенного вазодилататора, регулирующего тонус кровеносных и лимфатических сосудов. Миогенные реакции, опосредованные изменениями сократимости гладких мышц сосудов, регулируют капиллярное давление и поток через широкий диапазон системного перфузионного давления. Эти реакции в сочетании с нейрогенными и температурными факторами не только обеспечивают базальный уровень тонуса, но также взаимодействуют с другими механизмами сосудистого контроля, чтобы влиять на местную регионарную перфузию [15].

Метаболическая теория ауторегуляции описывает соответствие местного капиллярного кровотока с метаболическими потребностями подлежащей ткани [16]. Гипоксия приводит к быстрой, эндотелиум-опосредованной [17] вазодилатации [18] через высвобождение вазодилатирующих простагландинов, NO и предполагаемого гиперполяризационного фактора, происходящего из эндотелия [19]. Высвобождение эритроцитами NO также может играть активную роль в эндотелиальных реакциях на гипоксию [20]. Высвобождение

метаболитов, таких как аденозин, лактат, H^+ и K^+ , из нижележащих тканей вызывает более отдаленный вазодилатирующий ответ [21].

Степень артериолярной вазодилатации подвержена нейрогуморальной модуляцией, зависящей от размера сосуда и распределения адренергических рецепторов, специфичных для данного органа. Артериолы первого порядка управляют полным региональным потоком, определяемым уравнением Хагена – Пуазейля. Они также являются основным местом снижения давления в системе кровообращения в целом и локусом контроля за системным средним артериальным давлением. Локальное капиллярное течение контролируется малогабаритными терминальными артериолами третьего порядка, которые изменяют распределение потока внутри функционального блока. Терминальный артериолярный тонус и включенная-выключенная перфузия капилляров, а не поток внутри отдельного капилляра, будут влиять на подачу субстрата к дышащим тканям. Количество капилляров, которые эритроциты (RBC) пересекают в данный момент времени, называют «функциональной плотностью капилляров» (ФПК) [22]. Изменения ФПК уменьшают площадь поверхности для капиллярного обмена, увеличивают диффузионное расстояние [23] и изменяют степень артериовенозного шунтирования крови через ткани. Вариации ФПК связаны с клеточными метаболическими потребностями, так что повышенные требования приводят к снижению терминального артериолярного тонуса, увеличению ФПК и увеличению подачи субстрата. Как только ФПК максимальна, более проксимально расположенные артериолы расширяются, увеличивая объемный поток субстрата [24].

«Рекрутирование капилляра», т.е. открытие ранее закрытых резервных капилляров для газообмена», также зависит от взаимодействия между реологией крови (т.е. гематокритом, вязкостью, клеточными факторами, иммунной функцией и функцией свертывания) и структурной природой данного капилляра и его эндотелия. Нарушение микроциркуляторной перфузии связывали с тяжелой органной недостаточностью и плохими исходами [25], которые были описаны при геморрагическом [26] кардиогенном и септическом шоках [25].

С каждым годом расширяется интерес стоматологов к нарушениям системной и местной гемодинамики, установлены связи патологии пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями [27, 28].

Пародонтит возникает вследствие взаимодействия воспалительной и иммунной систем организма хозяина с бактериальными комплексами [29]. Эти бактериальные комплексы встречаются также у людей со здоровым пародонтом, заболевание возникает только тогда, когда развивается дисбаланс между защитой хозяина и бактериальными комплексами [30]. Нормальная микробная флора полости рта содержит более 700 видов бактерий, из которых около 15 определены в качестве пародонтопатогенов. Появление «био-пленок» или более известных образований зубных бляшек часто связано с пародонтитом [31]. «Биопленки» защищают микробную флору от иммунной системы хозяина, противомикробных лекарственных препаратов, например от антибиотиков. В составе «биопленок» в основном преобладают анаэробные грамотрицательные бактерии. Заболевания пародонта тесно связаны со следующими бактериями: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola*. Необходимо отметить, что указанная микрофлора не единственная причина, способ-

ствующая развитию заболеваний пародонта. Для развития заболеваний пародонта требуется восприимчивый хост.

Так, образовавшиеся зубные «биопленки» выделяют секрет, содержащий различные биологически активные вещества, в том числе бактериальные липополисахариды, хемотаксические пептиды, белковые токсины и органические кислоты [32]. В ответ на раздражители зубных «биопленок» [33, 34] запускаются синтез и секреция провоспалительных простагландинов и цитокинов, таких как интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Выделившиеся активные продукты из «биопленки» и ответная реакция хозяина (цитокины и интерлейкины) лежат в основе разрушения тканей пародонта. Высвобождаемые цитокины тканей пародонта в окружающее пространство могут одновременно повлиять на течение развития атеросклероза и воспаление слизистой оболочки ротовой полости [32].

Сейчас сложно утверждать, какие именно микробные агенты приводят к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Многочисленные исследователи [10, 27, 34, 35] связывают наличие хронических очагов воспаления в организме с развитием и распространением сердечно-сосудистой патологии. К хроническим очагам относят и микрофлору периапикальных тканей – пародонтальных карманов. Особое значение придается воспалительным цитокинам тканей пародонта [35, 36].

R. Page (1998) обосновал восприимчивость к системным заболеваниям, основываясь на возможности выхода в кровеносное русло Гр(–) пародонтопатогенов и липополисахаридов. Благодаря экспериментальной модели M. Herzberg и M. Weyer показали, что бактериальный налет способствует агрегации тромбоцитов. A. Spahr и соавт. (2006) сделали вывод, что у пациентов с *A. Actinomycetem comitans* в пародонтальном кармане в 3 раза чаще развивается инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия [36, 37].

Риск неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и ишемической болезни сердца повышается при гипертонической болезни. В патогенезе артериальной гипертензии лежит «окислительный стресс» на уровне эндотелия сосудов, сопровождающийся сдвигом динамического равновесия в сторону их увеличения в результате эндотелиальной дисфункции.

К факторам риска развития пародонтоза и гипертонической болезни относятся общие факторы: социально-экономические, курение, стресс, возраст, – отсюда гипертоническая болезнь и пародонтит имеют общий механизм развития [37].

Активные формы кислорода (АФК) являются химически активными молекулами при любом воспалительном процессе. Такие продукты, как супероксидный радикал и перекись водорода, повреждают клеточные компоненты мембраны, включая фосфолипидный бислой, нуклеиновые кислоты и мембранные белки.

Образуются АФК как промежуточные побочные продукты расщепления арахидоновой кислоты, компонента фосфолипидов клеточных мембран, в митохондриях и эндоплазматическом ретикуломе. Кроме того, АФК в организме могут быть продуктами табачного дыма, загрязняющих веществ, наркотиков и ионизирующего излучения. Избыточная продукция АФК при-

водит к окислительному стрессу с увеличением образования свободных радикалов, а также к снижению уровня антиоксидантов [38].

Под действием условно патогенной флоры в пародонте под влиянием тех же факторов индуцируется избыточная продукция АФК [39]. Поэтому предполагается, что окислительный стресс участвует в патогенезе деструкции тканей пародонта. Клинические исследования показали, что пародонтит коррелирует с повышением процессов перекисного окисления липидов, продукты которого в виде диеновых конъюгатов и малонового диальдегида появляются в слюне и десневой жидкости [40–42]. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что оксидативное повреждение тканей пародонта обусловлено пародонтитом [43] наряду с повышением содержания перекиси водорода в сегментоядерных нейтрофилах [44].

По мере прогрессирования пародонтита продукция АФК увеличивается в ответ на воспаление, и впоследствии АФК поступают в системный кровоток [45]. При этом окисление биомолекул пародонта приводит к циркулирующему окислительному стрессу, который может повреждать различные органы. Следовательно, активация перекисного окисления липидов, вызванного воспалительным заболеванием пародонта, может оказывать пагубное воздействие на системное здоровье.

«Окислительный стресс», вызванный локально инфильтрирующими иммунными клетками, также участвует в развитии гипертонии [46]. Активные радикалы кислорода, образующиеся в результате разрушения тканей пародонта, вызывают дисбаланс между окислительной и антиоксидантной системами. Кроме того, бактериальные эндотоксины, такие как липополисахариды, могут способствовать «окислительному стрессу», опосредованному митохондриальной дисфункцией, которая снижает уровень кофермента Q10 (убихинона) и активность фермента дыхательной цепи АТФ-синтазы (аденозинтрифосфатсинтазы), что еще больше увеличивает скорость продукции свободных радикалов. Дисбаланс между окислительной и антиоксидантной системами в полости рта отрицательно сказывается на системном окислительном статусе, что отражается снижением антиоксидантной емкости [47].

Регуляция гомеостаза сосудистой системы осуществляется NO, который выделяется эндотелием. Гипертония связана с дисбалансом между выработкой антиоксидантов и АФК, так предполагают некоторые ученые [48]. Нарушение эндотелий зависимой релаксации наблюдается у гипертензивных субъектов и на экспериментальных моделях [49]. Это явление может быть вызвано снижением биодоступности NO, либо снижением продукции, либо усилением дезактивации АФК в сосудистой стенке. Пероксинитрит, цитотоксический прооксидант, образующийся в результате реакции между NO и АФК, способен нарушать целостность эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция при заболевании пародонта способствует развитию артериальной гипертензии. Дефицит NO прочно связан с окислительно-восстановительным дисбалансом [50]. Фермент индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) экспрессируется исключительно при воспалительных состояниях с образованием большого количества прооксидантного NO [51].

Учитывая, что воспаление или даже «окислительный стресс» может разрушать внеклеточный матрикс (ВКМ) [52], периодонтит может быть связан с неблагоприятным сосудистым ремоделированием. Повреждение вне-

клеточного матрикса вызывает структурные и функциональные изменения, влияющие на клеточную адгезию, пролиферацию и сигнальный путь. Следовательно, это нарушение эластических свойств крупных артерий играет значительную роль в развитии и прогрессировании гипертонии.

Ряд исследований подтвердили развитие эндотелиальной дисфункции при пародонтите с наличием воспалительных биомаркеров (высокий лейкоцитоз, сдвиг влево в лейкоформуле, высокую скорость оседания эритроцитов) [53]. Биохимические исследования Sanz M., Van Winkelhoff A.J. [2011] показали, что опосредованная потоком АФК дилатация была ниже у пациентов с пародонтитом, чем в контроле, в дополнение к повышению концентрации С-реактивного белка (СРБ). Higashi [54] сообщили, что пародонтальная терапия снижает сывороточные концентрации СРБ и IL и усиливает ацетилхолин-индуцированную вазодилатацию у пациентов с пародонтитом. Тяжелый пародонтит связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией, которая обратима после успешной пародонтальной терапии у пациентов с артериальной гипертензией [1]. Elter и др. [45] также продемонстрировали, что лечение пародонта значительно улучшает функцию эндотелия, снижает уровень сывороточного СРБ и IL.

Для диагностики и мониторинга заболеваний пародонта удобно использовать человеческую слюну, которую легко собрать неинвазивными методами. Слюна является простым, безопасным, малотоксичным материалом для тестирования. Использование слюны для диагностики и мониторинга заболеваний пародонта наиболее удобно, поскольку патогены пародонта, антибактериальные препараты хозяина и другие белки, связанные с хозяином, легко обнаруживаются в слюне с помощью новых и высокочувствительных технологий, таких как метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) [55]. Установлено, что RT-PCR является новым экспресс-диагностическим методом и открывает возможность обнаружения небольшого количества пероральных патогенов в клинических образцах, которые можно подтвердить культуральной бактериоскопией. Поэтому для идентификации и количественного определения пародонтопатических бактерий в образцах слюны можно использовать новый экспресс-метод RT-PCR [56].

Таким образом, стоматологическая помощь и первичная медицинская помощь в значительной степени развивались отдельно. Выявление взаимосвязи между стоматологическими и хроническими заболеваниями организма может улучшить медицинское обслуживание и профилактику хронических заболеваний, в частности, определить соответствующие и необходимые области для межпрофессионального сотрудничества между врачами общего профиля и стоматологами.

Список литературы

1. Vidal F., Cordovil I., Figueredo C. M. S. [et al.]. Non-surgical treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study // *Journal of Clinical Periodontology*. 2013. Vol. 40, № 7. P. 681–687.
2. Elter J. R., Hinderliter A. L., Offenbacher S. [et al.]. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial // *American Heart Journal*. 2006. Vol. 151, № 47. P. e1–e6.
3. Wang H., Naghavi M., Allen C., Barber R. M. [et al.]. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death,

- 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016. Vol. 388, № 10053. P. 1459–544.
4. Salomon J. A., Wang H., Freeman M. K., Vos T. [et al.]. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. Vol. 380, № 9859. P. 2144-262.
5. Современные стратегии и технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных разного возраста, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями : сб. материалов междунар. науч.-практ. конф. / под ред. проф. Н. К. Горшуновой. Курск, 2018. С. 274.
6. Akker M. van den, Buntinx F., Metsemakers J. F., Roos S. [et al.]. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // *J. Clin Epidemiol*. 1998. Vol. 51, № 5. P. 367–375.
7. Асфандиярова Н. С. Множественные хронические заболевания // *Клиническая геронтология*. 2018. № 3-4. С. 58–64.
8. Linden G. J., Lyons A., Scannapieco F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence // *Journal of Periodontology*. 2013. Bd. 40, № 14. S. 8–19.
9. Борисова Э. Г. Особенности состояния пародонта при гальванозе полости рта // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2018. Т. 20, № 5. С. 50–54.
10. Грудянов А. И., Кречина Е. К., Ткачева О. Н. [и др.]. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями. М., 2018. 46 с.
11. Грудянов А. И., Зорина О. А. Методы диагностики воспалительных заболеваний пародонта : руководство для врачей. М. : Медицинское информационное агентство, 2009. 112 с.
12. Кречина Е. К., Козлов В. И., Маслова В. В. Микроциркуляция в тканях десны пародонта : руководство. М. : Гэотар Медиа, 2007. 75 с.
13. Саркисян Г. Н. Роль микроциркуляции в патогенезе заболеваний пародонта // *Вопросы теоретической и клинической медицины*. 2011. Т. 2. 3 с.
14. Moore J. P. R., Dyson A., Singer M. [et al.]. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how // *British Journal of Anaesthesia*. 2015. Vol. 115(3). P. 366–375.
15. Davis M. J. Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response // *Microcirculation*. 2012. № 19. P. 99–114.
16. Jacob M., Chappell D. & Becker B. F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation // *Critical Care*. 2016. Vol. 20, № 319. P. 13.
17. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion // *Crit Care Med*. 2002. № 30. P. 229-34.
18. Xu R. X., Huang K., Qin R., Huang J. [et al.]. Dual-mode Imaging of Cutaneous Tissue Oxygenation and Vascular Function // *Journal of Visualized Experiments*. 2010. Vol. 46. P. 8.
19. Garland C. J., Hiley C. R., Dora K. A. EDHF: spreading the influence of the endothelium // *Br J Pharmacol*. 2011. № 164. P. 839–852.
20. Schmidt Harald H. H. W., Feelisch M. Red Blood Cell-Derived Nitric Oxide Bioactivity and Hypoxic Vasodilation // *Circulation*. 2019. Vol. 139, № 23. P. 2664–2667.
21. Zhongwei L., Dang Y., Cai H. [et al.]. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and cardiomyopathies (Review) // *Molecular Medicine Reports*. 2015. № 13. P. 1447–1454.
22. Moore J. P. R., Dyson A., Singer M. [et al.]. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how // *BJA British Journal of Anaesthesia*. 2015. Vol. 115, № 3. P. 366–375.
23. Poole D. Current concepts of oxygen transport during exercise // *Equine and Comparative Exercise Physiology*. 2007. Vol. 1, № 1. P. 5–22.
24. Honig C. R., Odoroff C. L., Frierson J. L. Active and passive capillary control in red muscle at rest and in exercise // *Am J. Physiol*. 1982. № 243. P. 196–206.

25. den Uil C. A., Lagrand W. K., van der Ent M. [et al.]. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock // *Eur Heart J*. 2010. № 31. P. 3032–3039.
26. Fang X., Tang W., Sun S. [et al.]. Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock // *Crit Care Med*. 2006. № 34. P. 447–453.
27. Орехова Л. Ю., Гудкова А. Я., Бармашева А. А. Влияние хронической сердечной недостаточности на состояние микроциркуляции в полости рта и основные показатели стоматологического здоровья // *Пародонтология*. 2010. № 2. С. 70.
28. Desvarieux M., Demmer R. T., Jacobs D. R. Jr. [et al.]. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST) // *J. Hypertens*. 2010. Vol. 28, № 7. P. 1413–1421.
29. Chickanna R., Prabhuji M., Nagarjuna M. Host-bacterial interplay in periodontal disease // *J Int Clin Dent Res Organ*. 2015. Vol. 7. P. 44–50.
30. Zimmer W., Wilson M., Marsh P. D. [et al.]. *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the Plaque of Children without Periodontitis // *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2009. Vol. 4. № 5. P. 329–336.
31. Sanz M., Van Winkelhoff A. J. Periodontal infections: understanding the complexity—consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology // *Journal of Clinical Periodontology*. 2011. Vol. 38. № 11. P. 3–6.
32. Panagakos F., Scannapieco F. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? // *Gingival Diseases: Their Aetiology, Prevention and Treatment*, 2011. P. 155–168.
33. Passoja A., Puijola I., Knuuttila M. [et al.]. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis // *Journal of Clinical Periodontology*. 2010. Vol. 37, № 10. P. 881–887.
34. Soory M. Chronic periodontitis as a risk marker for systemic diseases with reference to cardiometabolic disorders: common pathways in their progression // *Immunology and Immunogenetics Insights*. 2010. Vol. 2. P. 7–21.
35. Abbas M. A., Guenther A., Galantucci A., Fawi G. [et al.]. Microbial Risk Factors of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Potential Therapeutical Options // *The Open Neurology Journal*. 2008. № 2. P. 20–24.
36. Грудянов А. И., Ткачева О. Н., Авраамова Т. В. [и др.]. Вопросы взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии // *Стоматология*. 2015. Т. 94, № 3. С. 50–55.
37. Lockhart P. B., Bolger A. F., Papapanou P. N. [et al.]. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2012. Vol. 125, № 20. P. 2520–2544.
38. Xin-Fang Leong, Chun-Yi Ng., Baharin Badiah [et al.]. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms // *Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal*. 2014. Vol. 1. P. 11.
39. Ekuni D., Tomofuji T., Tamaki N. [et al.]. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis // *Archives of Oral Biology*. 2008. Vol. 53, № 4. P. 324–329.
40. Leong X.F., Ng C.Y., Badiah B. [et al.]. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms // *The Scientific World Journal*. 2014. № 1. P. 11.
41. Yusupalikhodjaeva S. H., Bekjanova O. E. Pathogenetic aspects of treatment of periodontitis associated with *Candida* infection in patients with diabetes mellitus // *European science review*. 2016. № 1-2. P. 134–135.
42. Tóthová L. and Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis // *Front. Physiol*. 2017. № 8. P. 1055.

43. Tomofuji T., Azuma T., Kusano H. [et al.]. Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: effects of a high-cholesterol diet // *FEBS Letters*. 2006. Vol. 580, № 15. P. 3601–3604.
44. Ekuni D., Tomofuji T., Tamaki N. [et al.]. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis // *Archives of Oral Biology*. 2008. Vol. 53, № 4. P. 324–329.
45. Xin-Fang Leong, Chun-Yi Ng., Baharin Badiah [et al.]. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms // *Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal*. 2014. № 1. P. 11.
46. Sies H. Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. Chapter 13 - Oxidative Stress: Eustress and Distress in Redox Homeostasis // *Handbook of Stress Series*. 2019. Vol. 3. P. 153–163.
47. Bullon P., Cordero M. D., Quiles J. L. [et al.]. Mitochondrial dysfunction promoted by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis // *Free Radical Biology and Medicine*. 2011. Vol. 50, № 10. P. 1336–1343.
48. Patil S. B., Kodliwadmth M. V., Kodliwadmth S. M. Correlation between lipid peroxidation and non-enzymatic antioxidants in pregnancy induced hypertension // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2008. Vol. 23, № 1. P. 45–48.
49. Gray C., Li M., Reynolds C. M. [et al.]. Pre-weaning growth hormone treatment reverse hypertension and endothelial dysfunction in adult male offspring of mothers undernourished during pregnancy // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 1. P. 1–9.
50. Ong S. L. H., Whitworth J. A. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2011. Vol. 40, № 2. P. 393–407.
51. Cinelli M. A., Do H. T., Miley G. P. [et al.]. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition // *Medicinal Research Reviews*. 2020. Vol. 40, № 1. P. 158–189.
52. Kim Y. W., West X. Z., Byzova T. V. [et al.]. Inflammation and oxidative stress in angiogenesis and vascular disease // *J Mol Med*. 2013. Vol. 91. P. 323–328.
53. Seinost G., Wimmer G., Skerget M. [et al.]. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis // *American Heart Journal*. 2005. Vol. 149, № 6. P. 1050–1054.
54. Higashi Y., Goto C., Hidaka T. [et al.]. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 206, № 2. P. 604–610.
55. Shet Uttom K., Oh Hee-Kyun, Kim Hye-Jeong [et al.]. Quantitative analysis of periodontal pathogens present in the saliva of geriatric subjects // *J. Periodontal Implant Sci*. 2013. № 43. P. 183–190.
56. Nickles K., Scharf S., Röhlke L. [et al.]. Detection of subgingival periodontal pathogens-comparison of two sampling strategies // *Clinical Oral Investigations*. 2015. Vol. 20. P. 571–579.

References

1. Vidal F., Cordovil I., Figueredo C.M.S. [et al.]. Non-surgical treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40(7):681–687.
2. Elter J.R., Hinderliter A.L., Offenbacher S. [et al.]. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. *American Heart Journal*. 2006;151(47):e1–e6.
3. Wang H., Naghavi M., Allen C., Barber R.M. [et al.]. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.

4. Salomon J.A., Wang H., Freeman M.K., Vos T. [et al.]. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2144-262.
5. Gorshunova N.K. (ed.). *Sovremennye strategii i tekhnologii profilaktiki, diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii bol'nykh raznogo vozrasta, stradayushchikh khronicheskimi neinfektsionnymi zabolevaniyami: sb. materialov mezhdunar. nauch.-prakt. konf. = Modern strategies and technologies for the prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients of different ages suffering from chronic non-infectious diseases: proceedings of an international scientific and practical conference*. Kursk, 2018:274. (In Russ.)
6. Akker M. van den, Buntinx F., Metsemakers J.F., Roos S. [et al.]. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J. Clin Epidemiol*. 1998;51(5):367-375.
7. Asfandiyarova N.S. Multiple chronic diseases. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology*. 2018;3-4:58-64. (In Russ.)
8. Linden G.J., Lyons A., Scannapieco F.A. Parodontal systemic associations: review of the evidence. *Journal of Periodontology*. 2013;40(14):8-19.
9. Borisova E.G. The features of periodontal disease with galvanosis of the oral cavity. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke = Health and education in the 21st century*. 2018;20(5):50-54. (In Russ.)
10. Grudyanov A.I., Krechina E.K., Tkacheva O.N. [et al.]. *Vzaimosvyaz' vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami = Interrelation of inflammatory parodontal diseases with cardiovascular diseases*. Moscow, 2018:46. (In Russ.)
11. Grudyanov A.I., Zorina O.A. *Metody diagnostiki vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta: rukovodstvo dlya vrachev = Diagnostic methods for inflammatory parodontal disease: a guide for physicians*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2009:112. (In Russ.)
12. Krechina E.K., Kozlov V.I., Maslova V.V. *Mikrotsirkulyatsiya v tkanyakh desny parodonta: rukovodstvo = Microcirculation in the parodontium gum tissue: a guide*. Moscow: Geotar Media, 2007:75. (In Russ.)
13. Sarkisyan G.N. The role of microcirculation in the pathogenesis of parodontal disease. *Voprosy teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny = Issues of theoretical and clinical medicine*. 2011;2:3. (In Russ.)
14. Moore J.P.R., Dyson A., Singer M. [et al.]. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(3):366-375.
15. Davis M.J. Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response. *Microcirculation*. 2012;19:99-114.
16. Jacob M., Chappell D. & Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Critical Care*. 2016;20(319):13.
17. Vallet B. Endothelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med*. 2002;30:229-234.
18. Xu R.X., Huang K., Qin R., Huang J. [et al.]. Dual-mode Imaging of Cutaneous Tissue Oxygenation and Vascular Function. *Journal of Visualized Experiments*. 2010;46:8.
19. Garland C.J., Hiley C.R., Dora K.A. EDHF: spreading the influence of the endothelium. *Br J Pharmacol*. 2011;164:839-852.
20. Schmidt Harald H.H.W., Feelisch M. Red Blood Cell-Derived Nitric Oxide Bioactivity and Hypoxic Vasodilation. *Circulation*. 2019;139(23):2664-2667.
21. Zhongwei L., Dang Y., Cai H. [et al.]. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and cardiomyopathies (Review). *Molecular Medicine Reports*. 2015;13:1447-1454.
22. Moore J.P.R., Dyson A., Singer M. [et al.]. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how. *BJA British Journal of Anaesthesia*. 2015;115(3):366-375.

23. Poole D. Current concepts of oxygen transport during exercise. *Equine and Comparative Exercise Physiology*. 2007;1(1):5–22.
24. Honig C.R., Odoroff C.L., Frierson J.L. Active and passive capillary control in red muscle at rest and in exercise. *Am J. Physiol.* 1982;243:196–206.
25. den Uil C.A., Lagrand W.K., van der Ent M. [et al.]. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2010;31:3032–3039.
26. Fang X., Tang W., Sun S. [et al.]. Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:447–453.
27. Orekhova L.Yu., Gudkova A.Ya., Barmasheva A.A. The effect of chronic heart failure on the state of microcirculation in the oral cavity and the main indicators of dental health. *Parodontologiya = Parodontics*. 2010;2:70. (In Russ.)
28. Desvarieux M., Demmer R.T., Jacobs D.R.Jr. [et al.]. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J. Hypertens.* 2010;28(7):1413–1421.
29. Chickanna R., Prabhuji M., Nagarjuna M. Host-bacterial interplay in periodontal disease. *J Int Clin Dent Res Organ.* 2015;7:44–50.
30. Zimmer W., Wilson M., Marsh P.D. [et al.]. Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia and Actinobacillus actinomycetemcomitans in the Plaque of Children without Periodontitis. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2009;4(5):329–336.
31. Sanz M., Van Winkelhoff A.J. Periodontal infections: understanding the complexity—consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38(11):3–6.
32. Panagakos F., Scannapieco F. *Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease?* "Gingival Diseases: Their Aetiology. Prevention and Treatment. 2011:155–168.
33. Passoja A., Puijola I., Knuuttila M. [et al.]. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010;37(10):881–887.
34. Soory M. Chronic periodontitis as a risk marker for systemic diseases with reference to cardiometabolic disorders: common pathways in their progression. *Immunology and Immunogenetics Insights*. 2010;2:7–21.
35. Abbas M.A., Guenther A., Galantucci A., Fawi G. [et al.]. Microbial Risk Factors of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Potential Therapeutical Options. *The Open Neurology Journal*. 2008;2:20–24.
36. Grudyanov A.I., Tkacheva O.N., Avraamova T.V. [et al.]. Issues of the relationship between inflammatory parodontal diseases and cardiovascular pathology. *Stomatologiya = Dentistry*. 2015;94(3):50–55. (In Russ.)
37. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. [et al.]. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2012;125(20):2520–2544.
38. Xin-Fang Leong, Chun-Yi Ng., Baharin Badiah [et al.]. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. *Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal*. 2014;1:11.
39. Ekuni D., Tomofuji T., Tamaki N. [et al.]. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Archives of Oral Biology*. 2008;53(4):324–329.
40. Leong X.F., Ng C.Y., Badiah B. [et al.]. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. *The Scientific World Journal*. 2014;1:11.
41. Yusupalikhodjaeva S.H., Bekjanova O.E. Pathogenetic aspects of treatment of periodontitis associated with Candida infection in patients with diabetes mellitus. *European science review*. 2016;1-2:134–135.

42. Tóthová L. and Celec P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. *Front. Physiol.* 2017;8:1055.
43. Tomofuji T., Azuma T., Kusano H. [et al.]. Oxidative damage of periodontal tissue in the rat periodontitis model: effects of a high-cholesterol diet. *FEBS Letters.* 2006;580(15):3601–3604.
44. Ekuni D., Tomofuji T., Tamaki N. [et al.]. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Archives of Oral Biology.* 2008;53(4):324–329.
45. Xin-Fang Leong, Chun-Yi Ng., Baharin Badiah [et al.]. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. *Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal.* 2014;1:11.
46. Sies H. Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology. Chapter 13 - Oxidative Stress: Eustress and Distress in Redox Homeostasis. *Handbook of Stress Series.* 2019;3:153–163.
47. Bullon P., Cordero M.D., Quiles J.L. [et al.]. Mitochondrial dysfunction promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. *Free Radical Biology and Medicine.* 2011;50(10):1336–1343.
48. Patil S.B., Kodliwadmam M.V., Kodliwadmam S.M. Correlation between lipid peroxidation and non-enzymatic antioxidants in pregnancy induced hypertension. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2008;23(1):45–48.
49. Gray C., Li M., Reynolds C.M. [et al.]. Pre-weaning growth hormone treatment reverse hypertension and endothelial dysfunction in adult male offspring of mothers undernourished during pregnancy. *PLoS One.* 2013;8(1):1–9.
50. Ong S.L.H., Whitworth J.A. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2011;40(2):393–407.
51. Cinelli M.A., Do H.T., Miley G.P. [et al.]. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Medicinal Research Reviews.* 2020;40(1):158–189.
52. Kim Y.W., West X.Z., Byzova T.V. [et al.]. Inflammation and oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. *J Mol Med.* 2013;91:323–328.
53. Seinost G., Wimmer G., Skerget M. [et al.]. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *American Heart Journal.* 2005;149(6):1050–1054.
54. Higashi Y., Goto C., Hidaka T. [et al.]. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2009;206(2):604–610.
55. Shet Uttom K., Oh Hee-Kyun, Kim Hye-Jeong [et al.]. Quantitative analysis of periodontal pathogens present in the saliva of geriatric subjects. *J. Periodontal Implant Sci.* 2013;43:183–190.
56. Nickles K., Scharf S., Röhlke L. [et al.]. Detection of subgingival periodontal pathogens-comparison of two sampling strategies. *Clinical Oral Investigations.* 2015;20:571–579.

Информация об авторах / Information about the authors

Евгений Алексеевич Степанов

аспирант, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: stepanow.evgeniy95@mail.ru

Evgeny A. Stepanov

Postgraduate student, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya
street, Penza, Russia)

Людмила Васильевна Курашвили

доктор медицинских наук, профессор
кафедры физиологии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: meidpgumi@yandex.ru

Lyudmila V. Kurashvili

Doctor of medical sciences, professor
of the sub-department of human physiology,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Надежда Ивановна Микуляк

доктор медицинских наук, заведующий
кафедрой физиологии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Nadezhda I. Mikulyak

Doctor of medical sciences, head
of the sub-department of human physiology,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Яков Петрович Моисеев

студент, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: normphys@mail.ru

Yakov P. Moiseev

Student, Medical Institute,
Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Александр Сергеевич Кинзирский

профессор лаборатории нейрoхимии,
Институт физиологически активных
веществ Российской академии наук
(Россия, Московская область,
г. Черноголовка, Северный проезд 1)

E-mail: akinz@inbox.ru

Aleksandr S. Kinzirskiy

Professor of the laboratory of neurochemistry,
Institute of Physiologically Active
Substances of the Russian Academy
of Sciences (1 Severny lane,
Chernogolovka, Moscow region, Russia)

Поступила в редакцию / Received 18.02.2021

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 12.03.2021

Принята к публикации / Accepted 23.03.2021