

МЕСТО ДИСБИОЗА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
В СЕРДЕЧНО СОСУДИСТОМ КОНТИНУУМЕ

А.М. ШИЛОВ, Л.Г. АГАСАРОВ, Н.Б. ПЕТРУХИНА, О.А. ЗОРИНА

*Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, Россия, 119991*

Аннотация. В статье представлены данные научной медицинской литературы о связи состояния микробиоты полости рта и желудочно-кишечного тракта с атерогенной дислипидемией и ее роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Представлены данные эпидемиологических исследований об уровне ассоциированности воспалительных заболеваний полости рта с атерогенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, обсуждены механизмы участия микрофлоры пародонта на формирование нестабильных атероматозных бляшек в сосудистом русле с возможными клиническими проявлениями (ОКС – ИМ, мозговые инсульты).

Приведены собственные данные ретроспективного анализа 1000 амбулаторных карт пациентов с пародонитом различной степени тяжести в зависимости от ИМТ и их взаимосвязь с уровнями углеводно-липидного обмена, состоянием системного воспаления и активностью оксидативного стресса.

Ключевые слова: атерогенез, пародонтит, дисбиоз, метаболический синдром.

THE ROLE OF DIGESTIVE TRACT DYSBIOSIS IN CARDIOVASCULAR CONTINUUM

A.M.SHILOV, L.G.AGASAROV, N.B.PETRUKHINA, O.A. ZORINA

The 1st Moscow State I.M. Sechenov Medical University, Str. Trubetskaya, 8, page 2, Moscow, Russia, 119991

Abstract. The article presents the data of scientific medical literature about the relationship of the oral cavity microbiota and gastrointestinal tract with atherogenic dyslipidemia and its role in the development of cardiovascular complications. The article shows the results of epidemiological studies of association level of inflammatory diseases in the oral cavity with atherogenic diseases of cardiovascular continuum. The mechanisms of periodontal microflora and its role in the formation of unstable atheromatous plaques in the vascular channel with possible clinical manifestations (ACS - MI, cerebral stroke) are discussed. The authors give their data of retrospective analysis 1000 outpatient's cards of periodontitis patients of varying severity, depending on BMI and their relationship to the levels of carbohydrate/lipid metabolism, state of systemic inflammation and oxidative stress.

Key words: atherogenesis, periodontitis, dysbiosis, metabolic syndrome.

В 1991 году DzauV. и BraunwaldE. сформулировали понятие единого «сердечно-сосудистого континуума», которое в течение последних 20 лет конца XX и начала XXI веков прочно вошло в научно-медицинскую практику. Применительно к практической медицине «континуум» (от английского «continuous» – постоянный, непрерывный) подразумевает непрерывную последовательность этапов развития заболевания – от факторов риска (ФР) до летального исхода (рис.1).

Современные рекомендации по диагностике и лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) большое значение придают выявлению и коррекции ФР развития патологий сердечно-сосудистой системы (ССС). Эти ФР во многом универсальны, то есть характерны для большинства ССЗ, и хорошо известны. В настоящее время ФР подразделяют на: «модифицируемые» – ЧСС, ожирение, уровень холестерина, уровень АД, наличие НТГ или СД 2 типа, курение; «немодифицируемые» – возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез, «мягкие» ФР – агрегационное состояние плазмы крови, низкий уровень ЛПВП и α-липопротеина, высокий уровень С-реактивного протеина (маркер системного воспаления), воспалительные цитокины (тканевой активатор плазминогена-1, НФО-α, ИЛ 1-8 и др.).

Каждый ФР имеет свой удельный вес в вероятности развития того или иного заболевания ССС и в различных сочетаниях формирует статус полиморбидности. Одновременно, совместное воздействие нескольких ФР на одного пациента способствует существенному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – с 5,5% у пациентов при 1 ФР до 21,8% у пациентов с 8 и более ФР.

кровотоки распространяются по всему организму и служат причиной развития различных заболеваний, включая артрит и нефрит [7,11].

Заболевания пародонта – воспаление пародонтальных тканей с образованием биопленки – «зубного налета», имеющей сложный полимикробный состав. Образование микробных биопленок начинается с прикрепления и последующего размножения возбудителя в очаге инфекции. Возбудитель начинает синтезировать полисахаридный матрикс, увеличивающий адгезию бактерий к поверхности. Одновременно биопленка – своеобразный «бронезелет» защищает бактерии, находящиеся внутри пленки, от собственной – регионарной иммунной системы органа и антибактериальных препаратов. Генерализация воспалительного процесса сопровождается разрушением зубодесневое сочленения и образованием патологического пародонтального кармана (одного из определяющих признаков пародонтита). Данный патологический процесс в полости рта сопряжен со значительным экологическим сдвигом в количественном и качественном составе не только биопленки (внешний матрикс бактериальных колоний), но и во всей системе пищеварительного тракта. Снижение регионарного иммунитета способствует более бурному размножению патогенных бактерий, биологическая масса (концентрация) которых может достигать 10^{9-10} КОЕ/мл в отдельно взятом пародонтальном кармане.

Поврежденная эндотелиальная выстилка пародонтальных карманов (существенная площадь при распространенном пародонтите) – входные ворота, через которые липополисахариды – продукты жизнедеятельности патогенных микробов и другие антигенные белковые структуры бактериального происхождения (гистамины), воздействуя на подлежащие ткани, дополнительно вызывают прогрессирование воспалительного процесса, с миграцией в микрососудистое русло пародонта и системный кровоток, что может сопровождаться транзитной бактериемией. Провоспалительные цитокины секретируемые в пародонтальных карманах, попадая в сосудистое русло провоцируют развитие эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из начальных факторов формирования атеросклероза сосудистого русла. Практической медициной доказано – атеросклеротическое поражение сосудистого русла при распространенном пародонтите реализуется (с большей степенью вероятности) через циркулирующие влияние провоспалительных цитокинов. Химикины и продукты жизнедеятельности бактерий, которые, воздействуя на поверхностные рецепторы эндотелия, активируют адгезию молекул и моноцитов на эндотелиальной поверхности сосудов. В результате моноциты периферической крови задерживаются на поверхности, мигрируют в субэндотелиально – адвентициальное пространство сосудов и превращаются в макрофагов. Последние в свою очередь захватывают окисленные (на фоне системного воспаления) мелкие холестерин липопротеиды низкой плотности, превращаются в пенные клетки, являющиеся основой атеросклеротической бляшки (рис. 3). Процесс формирования атеросклеротической бляшки усугубляется наличием антител вырабатываемых организмом хозяина и направленных против специфических белков бактерий – белков «теплового шока», являющихся эволюционно устойчивыми и имеющими высокую степень сродства с белками организма хозяина. Подобный белковый провоспалительный комплекс является своего рода аутоантителом, что сопровождается апоптозным разрушением эндотелиальных клеток сосудов.

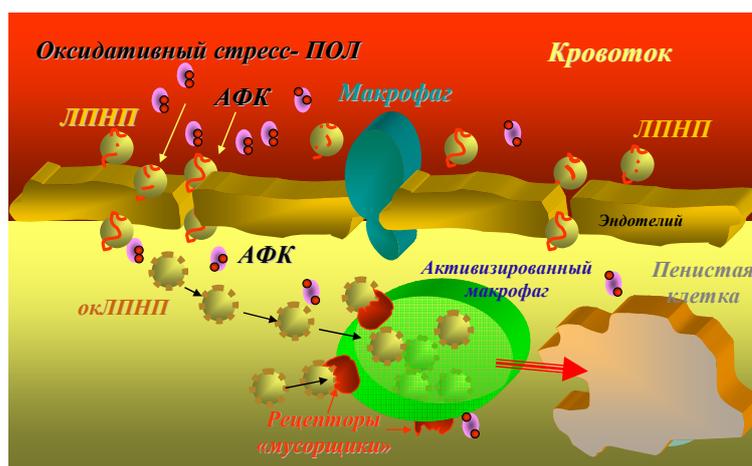


Рис.3. Схема формирования атеромы
(АФК – активные формы кислорода, ПОЛ – перекисное окисление липидов)

В настоящее время постулировано – у пациентов с пародонтитом определяется более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ 1-10, С-реактивного протеина – маркер острой фазы воспаления и др.) по сравнению с пациентами с здоровым пародонтом. Наличие высокого уровня С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови свидетельствует о развитии осложнений в сердечно-сосудистой системе через активацию «оксидативного стресса». В частности, на фоне системного воспаления, спровоцированного пародонтитом различной степени тяжести, происходит ферментативное разрушение

внеклеточно-матрикса и фиброзной оболочки атеромы («нестабильная бляшка»), что сопровождается разрывом капсулы атеросклеротической бляшки, выбросу протромботических компонентов с формированием тромба с частичной или тотальной окклюзией просвета сосуда. В зависимости от региона сосудистого русла где формируется этот патологический процесс, развивается либо мозговой инсульт либо ОКС - ИМ (рис. 4). Суть описанного патофизиологического процесса была документирована результатами иммунобиохимического – гистологического исследования образцов атеросклеротических бляшек, полученных при эндартерэктомии, в составе которых были идентифицированы ДНК и жизнеспособные бактерии полости рта. В эксперименте на животных инфицирование специфическими возбудителями пародонтита – *Parphyromonas gingivalis* ускорило развитие атеросклероза сосудов.

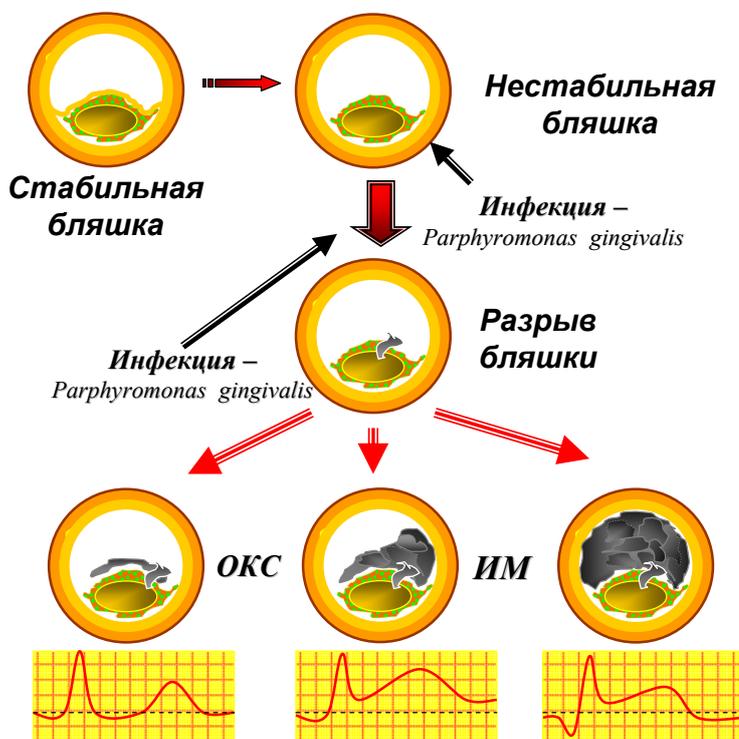


Рис. 4. Формирование нестабильной бляшки и ОКС

Таким образом, данные многочисленных отечественных и зарубежных публикаций свидетельствуют, что у пациентов с пародонтитом различной степени тяжести регистрируется более высокий уровень СРП по сравнению с пациентами с нормальным пародонтом, является маркером острой фазы воспаления («оксидативного стресса») и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Накопленные данные клинических наблюдений явились побудительным моментом для *Американской Ассоциации Кардиологов* (ААК) в апреле 2012 года определить официальную позицию в виде программы – «Заболевание пародонта и атеросклероз сосудов: подтверждена ли независимая взаимосвязь доказательствами?»

(*Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association?*). На основании обзора всего объема доступных данных эксперты ААК сделали вывод – «...пародонтит связан с развитием атеросклероза сосудов независимо от других факторов риска» [17]. В 2013 году на объединенном симпозиуме Европейской Федерации Пародонтологов и Американской Академии Пардонтологов было сформулировано аналогичное заключение о наличии статистически значимого более высокого риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с пародонтитом [15].

В течение последних десятилетий исследователи клиницисты по-новому рассматривают взаимосвязь воспалительных заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) в качестве факторов риска формирования атеросклероза в сердечно-сосудистом континууме. Клинические исследования, основанные на данных практической медицины, продемонстрировали прямую взаимосвязь статуса микробиоценоза полости рта (пародонтит), кишечника (дисбиоз) с нарушениями углеводного (преддиабет – НТГ или СД 2 тип) и липидного (атерогенез) спектров крови, функционального состояния печени (жировая гепатоз), на фоне абдоминального ожирения (ИМТ > 25 кг\м²) – компоненты МС, как следствие инсулинорезистентности, что сопровождается развитием системного воспаления, региональной и системной иммунопатии.

Нормальная микрофлора пищеварительного тракта (биофлора полости рта и кишечника) у человека играет чрезвычайно важное общебиологическое значение: помимо осуществления трофики, ответственна за формирование до 80% общего и регионального иммунного статусов.

Наличие отдельных патогенных бактерий (дисбиоз) в полости рта и кишечнике, провоцируя системные воспаления с активацией свободнорадикальных перекисных реакций (ПОЛ – «оксидативный стресс»), способствуют формированию инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии.

В настоящее время клинической практикой подтверждена патогенетическая взаимосвязь состояния биоценоза пищеварительного тракта не только с заболеваниями ЖКТ, но и с атеросклерозом, НТГ, СД 2 типа, АГ, ИБС (компоненты МС), бронхиальной астмой, экземой, пиелонефритом и мочекаменной болезнью, гепатитом и желчнокаменной болезнью, что определяет статус полиморбидности [1-3,5,9,10,12,14].

По данным эпидемиологических исследований распространенность воспалительных заболеваний полости рта, в частности пародонтоза у взрослого населения РФ составляет 81-100% [4,6-8]. Патология пародонтоза редко бывает изолированной и не связанной с другими сопутствующими заболеваниями. В настоящее время на одного пациента моложе 20 лет, страдающего хроническим пародонтозом, приходится 2,8, в возрасте 21-40 лет – 2,9, в возрасте 41-60 лет – 4,5 одновременно протекающих заболеваний [6-8].

Как показывает современный клинический опыт, наличие сопутствующих хронических заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (гингивит, пародонтоз, дисбиоз ЖКТ) взаимно способствуют их появлению, хронизации и устойчивости к лечению. Накоплено достаточно сведений об этиологических факторах риска и патогенезе воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, основными из которых являются: нарушения микробного статуса (микробиоза) начиная с полости рта и заканчивая нижними отделами кишечного тракта, что сопровождается интенсификацией системного и регионарного перекисного воспаления («оксидативный стресс»), истощением антиоксидантной системы, нарушением общего и местного иммунитета.

В ранних публикациях указывается о наличии микроорганизмов в полости рта при хронических воспалительных заболеваниях не свойственных этому биотопу. И наоборот, в настоящее время, рядом авторов доказано, что дисбиоз полости рта, верхних дыхательных путей и пищевода являются следствием дисбиоза кишечника через различные механизмы реверсивной транслокации патогенной флоры [7,8,9,11,13].

Таблица

Состояние углеводно-липидного обмена, провоспалительного, оксидативного и бактериального статусов до и после лечения (12 недель)

	Группа контроля (N=20)	Исследуемая группа до лечения (N=73)	Исследуемая группа после лечения (N=69)
Мужчины	8 (40%)	31 (42,5%)	29
Женщины	12 (60%)	42 (57,5%)	40
Средний возраст (лет)	44,5±3,5	43,3±4,7	43,2±4,5
ИМТ кг\м ²	20,1±0,5	32,7±0,8***	29,9±0,5***
САД ммрт.ст.	135,5±5,2	155,3±7,2**	137,7±5,8**
ДАД мм рт.ст.	84,2±3,5	92,1±4,3**	80,7±3,8**
Тошачковая гликемия ммоль\л	4,7±0,2	5,2±0,1*	4,85±0,08*
Тошачковый ИРИ мкМЕ\мл	2,5±0,4	13,1±1,1***	11,4±1,1*
НОМА IR	0,52±0,12	3,0±0,2***	2,5 ± 0,1***
Нb A1c %	5,1±0,2	6,6±0,3**	5,95±0,2**
ОХС ммоль\л	4,55±0,18	6,64±0,18*	5,42±0,22*
ТГ ммоль\л	1,2±0,2	2,0±0,2**	1,3±0,21**
ХС ЛПНП ммоль\л	2,7±0,15	3,9±0,15**	3,3±0,15*
ХС ЛПВП ммоль\л	1,3±0,11	1,1±0,1*	1,2±0,09
ИА	2,1±0,15	3,55±0,3**	2,67±0,12**
С-пептид нг\мл	1,8±0,2	3,7±0,3**	2,8±0,1*
МДА мкмоль\л	4,71±0,31	6,41±0,74**	3,7±0,4***
Полость рта (бакмасса)	10 ^{4,5}	10 ^{8,4***}	10 ^{5*}
Толстый отдел кишечника	10 ^{14,9}	10 ^{17,4**}	10 ^{15,1*}

Примечание: по отношению к группе контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;
 ИРИ – иммуно-реактивный инсулин, НОМА IR – коэффициент инсулинорезистентности,
 МДА – показатель активностииоксидативного стресса, С-пептид – показатель уровня системного воспаления

Однако в представленных публикациях не определены четкие механизмы взаимосвязи биоцинозов различных отделов пищеварительного тракта между собой. Сочетание различных факторов риска развития хронических воспалительных заболеваний и изменения микрофлоры полости рта могут являться запускающими и прогностически неблагоприятными факторами для качества жизни пациента. Неблагоприятные взаимовлияния биоцинозов различных отделов ЖКТ редко учитываются в клинической практике, что может являться причиной низкой эффективности при проведении профилактических и лечебных мероприятий по устранению рецидивов и прогрессирования различных патологий.

С учетом выше изложенного, для изучения факторов риска в ССК, оценки влияния эндобиоза пищеварительного тракта на липидно-углеводный обмен и клинический статус, нами был проведен ретроспективный анализ 1000 амбулаторных карт пациентов страдающих пародонтитом различной степени тяжести с градацией на группы по величине ИМТ, в котором ИМТ > 25 кг\м², как фактор риска, был выявлен в 57,2% случаев. В группе пациентов с ИМТ ≥ 35 кг\м² (16%) генерализованное воспаление пародонта в 74,4% имело тяжелую степень и в 23,6% случаев носило агрессивный характер. В то же время, в группе пациентов с ИМТ ≤ 25 кг\м² генерализованное воспаление пародонта тяжелой степени имело место только в 54,9%.

Для объективизации роли пародонтита и состояния микрофлоры кишечника, как факторов риска ССК, нами было отобрано в качестве контрольной группы 20 пациентов с ИМТ < 25 кг\м² и 73 – с ИМТ ≥ 25 кг\м² – исследуемая группа. Всем пациентам в динамике (до и после лечения – 12 недель) помимо исследования гликемического и липидного спектров крови, проводилась ПЦР в «реальном времени» биоптатов полости рта и кишечника (кал). К стандартной терапии пародонтита для компенсации дисбиоза и купирования оксидативного стресса (системное воспаление) были добавлены пробиотики – Симбиолакт-комп (1 пакетик\сутки) и Убихинон комп (2 мл\вм – 2 раза в неделю) Результаты исследования до и после лечения представлены в табл.

Как видно из табл., до лечения имелись статистически достоверные специфические межгрупповые различия в биоценозе (видовая и бактериальная масса) полости рта и нижних отделах кишечника. Выраженность изменений со стороны углеводно-липидного обмена, статуса системного воспаления (С-реактивный пептид) и активности оксидативного стресса (МДА) находится в прямой зависимости от уровня ИМТ и выраженности выраженности (агрессивная форма) воспалительных изменений пародонта с появлением уреазопродуцирующих бактерий и грибов до 2×10^2 .

После проведенного лечения отмечена положительная динамика в количественных показателях бактериальной массы пищеварительного тракта: в полости рта бактериальная биомасса статистически достоверно снизилась от $10^{8,4}$ КОЕ\мл до $10^{4,5}$ КОЕ\мл ($p < 0,01$), в нижних отделах кишечника – от $10^{17,4}$ КОЕ\мл до $10^{15,1}$ КОЕ\мл ($p < 0,001$). На фоне нормализации биоциноза пищеварительного тракта отмечено уменьшение провоспалительного статуса и оксидативного стресса: уровни С-реактивный пептид и МДА уменьшились соответственно на 24,3% и на 42,2% ($p < 0,001$).

На фоне нормализации провоспалительного статуса произошло восстановление чувствительности инсулиновых рецепторов – НОМА IR статистически достоверно снизился на 33,4% ($p < 0,01$) с нормализацией углеводного и липидного спектров крови: ИА – интегральный показатель атерогенности плазмы снизился на 24,8% ($p < 0,01$)

Таким образом, выявленные закономерности в процессе нашего исследования и лечения позволяют сформулировать концепцию рекуррентно-реверсивного соотношения биоцинозов различных отделов пищеварительного тракта, их влияние на липидно-углеводный обмен у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг\м², как одного из основных звеньев ССК в патогенезе атеросклероза, НТГ и сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континент // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. №5. С. 224–229.
2. Голофеевский В.Н. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом // Врач. 2013. №7. С. 8–11.
3. Звенигородская Л.А., Черкашева Е.А., Нилова Т.В. Некоторые особенности лечения атерогенной дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // CONSILIUM MDICUM. 2011. Т. 13. № 5. С. 110–116.
4. Зорина О.А., Петрухина Н.Б., Борискина О.А., Беркутова И.С. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоцинозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта, 2012.
5. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю. Атеросклероз и эндотоксин // Клиническая геронтология. 2004. №7. С. 36–42.
6. Микробиология и иммунология для стоматологов: [пер. с англ.]. Под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантца, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка; пер. с англ. под ред. В.К. Леонтьева. М.: Практическая медицина, 2010. 504 с.

7. Папапану П.Н. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества // *Лечащий врач*. 2013. №7. С. 44–48;
8. Суворов К.В. Пародонтит и биоциноз пищеварительного тракта: этиопатогенетические взаимосвязи и клиническое значение. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Тверь, 2013. 23 с.
9. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит, 2006.
10. Шилов А.М., Зорина О.А., Петрухина Н.Б. Дисбиоз кишечника, пародонтит и метаболически ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания // *Фарматека*. 2013. № 14. С. 85–91.
11. Billings F. Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis // *Arch. Intern. Med.* 1912. №9. С. 484–498.
12. Conrades V.M., Jorens P.G., De Clerck L.S. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study // *Eur. J. Heart Fail.* 2004. №6. С. 483–481.
13. D' Aiuto F., Orlandi M., Gunsolley J.C. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes // *J. Clin. Periodontol.* 2013. 40 (in press).
14. Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H. et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2013. P. 34–44;
15. 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 American Heart Association // *Circulation*. 2012. №125 (20). P. 2520–2544;
16. O'Beilly P.G., Claffey N.M. A History of oral sepsis as cause of disease // *Periodontol.* 2000. №23. С. 13–18;
17. Tonetti M.S., Van Dyke T. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. Consensus report of working group 1 of the Joint European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases // *J. Clin. Periodontol.* 2013. 40 (in press)

References

1. Arutyunov GP, Kafarskaya LI, Vlasenko VK. Biotsinoz kishhechnika i serdechno-sosudisty kontinuum. Serdechnaya nedostatochnost'. 2004;5(5):224-9. Russian.
2. Golofeevskiy VN. Vazhneyshie voprosy patomorfogeneza i lecheniya nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u bol'nykh sakharnym diabetom. *Vrach*. 2013;7:8-11. Russian.
3. Zvenigorodskaya LA, Cherkasheva EA, Nilova TV. Nekotorye osobennosti lecheniya aterogennoy dislipidemii u bol'nykh s nealkogol'noy zhirovoy bolezn'yu pecheni. *CONSILIUM MDICUM*. 2011;13(5):110-6. Russian.
4. Zorina OA, Petrukhina NB, Boriskina OA, Berkutova IS. Vzaimosvyaz' kachestvennogo i kolichestvennogo sostava biotsinozov rotovoy polosti i individual'nogo geneticheskogo profilya na fone vospali-tel'nykh zabo-levaniy parodonta; 2012. Russian.
5. Konev YuV, Lazebnik LB, Yakovlev MYu. Ateroskleroz i endotoksin. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2004;7:36-42. Russian.
6. Mikrobiologiya i immunologiya dlya stomatologov: [per. s angl.]. Pod red. R.Dzh. Lamonta, M.S. Lantts, R.A. Berne, D.Dzh. Leblanka; per. s angl. pod red. V.K. Leont'eva. Moscow: Prakticheskaya medi-tsina; 2010. Russian.
7. Papapanou PN. Svyaz' parodontita i ateroskleroza sosudov: aktual'nye dannye i znachimost' dlya spetsialistov i obshchestva. *Lechashchiy vrach*. 2013;7:44-8. Russian.
8. Suvorov KV. Parodontit i biotsinoz pishchevaritel'nogo trakta: etiopatogeneticheskie vzai-mosvyazi i klinicheskoe znachenie [dissertation]. Tver' (Tver' region); 2013. Russian.
9. Tkachenko EI, Suvorova AN. Disbioz kishhechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. SPb.: SpetsLit; 2006. Russian.
10. Shilov AM, Zorina OA, Petrukhina NB. Disbioz kishhechnika, parodontit i metabo-licheski assotsiirovannyeserdechno-sosudistye zabo-levaniya. *Farmateka*. 2013;14:85-91. Russian.
11. Billings F. Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Arch. Intern. Med.* 1912;9:484-98.
12. Conrades VM, Jorens PG, De Clerck LS. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study. *Eur. J. Heart Fail.* 2004;6:483-91.
13. D' Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *J. Clin. Periodontol.* 2013. 40 (in press).
14. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH. et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2013:34-44.

15. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association? A Scientific Statement from American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.

16. O’Beilly PG, Claffey NM. A History of oral sepsis as cause of disease. *Periodontol*. 2000;23:13-8.

17. Tonetti MS, Van Dyke T. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. Consensus report of working group 1 of the Joint European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J. Clin. Periodontol*. 2013. 40 (in press)