© Коллектив авторов, 2020

Балмасова И.П.^{1,2}, Царев В.Н.¹, Юшук Е.Н.¹, Доровских А.С.¹, Малова Е.С.²,
Караков К.Г.³, Эльбекьян К.С.³, Арутюнов С.Д.¹

Заболевания пародонта и атеросклероз: микроэкологические, метаболические и иммунологические механизмы взаимосвязи

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, Российская Федерация

Резюме

Обзор содержит анализ литературных данных последних десятилетий, посвященный микроэкологическим, метаболическим и иммунологическим механизмам связи между заболеваниями пародонта и атеросклеротическим поражением сосудов. Показана роль липидного обмена и иммунных механизмов, подтвержденная современными представлениями о патогенезе атеросклероза. Обсуждена концепция о потенциальном значении инфекционных агентов как компонентов биопленки зубодесневой борозды в патогенезе атеросклероза с позиций данных последних лет о свойствах бактерий-персистеров. Представлены доказательства участия пародонтопатогенных бактерий в формировании атеросклеротических бляшек и рассмотрены механизмы такого участия. В итоге удалось показать, что одним из главных связующих компонентов для заболеваний пародонта и атеросклероза служит этиологический фактор, включающий способность пародонтопатогенных бактерий влиять на липидный обмен в тканях, проникать внутрь макрофагов, персистировать в кровотоке, участвовать в формировании пенистых клеток и атеросклеротических бляшек, влиять на прогрессирование атеросклеротического и ауто-иммунного процесса.

Ключевые слова: заболевания пародонта; атеросклероз; пародонтопатогенные бактерии; системные эффекты; липидный обмен; иммунные механизмы

Статья поступила 28.04.2020. Принята в печать 16.06.2020.

Для цитирования: Балмасова И.П., Царев В.Н., Юшук Е.Н., Доровских А.С., Малова Е.С., Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Арутюнов С.Д. Заболевания пародонта и атеросклероз: микроэкологические, метаболические и иммунологические механизмы взаимосвязи. Иммунология. 2020; 41 (4): 370–380. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-370-380>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Балмасова Ирина Петровна –
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая лабораторией
патогенеза и методов лечения
инфекционных заболеваний
НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова
Минздрава России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: iri.balm@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Balmasova I.P.^{1,2}, Tsarev V.N.¹, Yushchuk E.N.¹, Dorovskikh A.S.¹, Malova E.S.²,
Karakov K.G.³, Elbekyan K.S.³, Arutyunov S.D.¹

Periodontal diseases and atherosclerosis: microecological, metabolic and immunological mechanisms of interconnection

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 117198, Moscow, Russian Federation

³ Stavropol State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 355017, Stavropol, Russian Federation

Summary

The review provides an analysis of the literature of recent decades on microecological, metabolic and immunological mechanisms of the relationship between periodontal diseases and atherosclerotic vascular lesion. The role of lipid metabolism and immune mechanisms, confirmed by modern ideas about the pathogenesis of atherosclerosis, is shown. The concept of the potential significance of infectious agents as components of the dental sulcus biofilm in the pathogenesis of atherosclerosis is discussed from the standpoint of recent data on the properties of persistent bacteria. Evidence of the participation of periodontal pathogenic bacteria in the formation of atherosclerotic plaques is presented and the mechanisms of such participation are considered. The analysis of modern literature which is devoted to the significance of periodontal diseases in the development of systemic pathology on the example of atherosclerosis has shown that one of the main binding components in this case is an etiological factor, including the ability of periodontopathogenic bacteria to influence lipid metabolism in tissues, enter into macrophages, persist in the bloodstream, participate in the formation of foam cells and atherosclerotic plaques, and influence the progression of the atherosclerotic process.

Keywords: periodontal diseases; atherosclerosis; periodontopathogenic bacteria; systemic effects; lipid metabolism; immune mechanisms

Received 28.04.2020. **Accepted** 16.06.2020.

For citation: Balmasova I.P., Tsarev V.N., Yushchuk E.N., Dorovskikh A.S., Malova E.S., Karakov K.G., Elbekyan K.S., Arutyunov S.D. Periodontal diseases and atherosclerosis: microecological, metabolic and immunological mechanisms of interconnection. *Immunologiya*. 2020; 41 (4): 370–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-370-380> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence

Irina P. Balmasova –
MD, Professor,
Head of Pathogenesis
and Treatment Methods
of Infectious Diseases Laboratory
of MDRI,
A.I. Evdokimov Moscow State University
of Medicine and Dentistry,
Ministry of Health
of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation
E-mail: iri.balm@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Введение

В литературе последних лет появляется все больше свидетельств того, что сердечно-сосудистые заболевания и заболевания пародонта инфекционно-воспалительной природы часто ассоциированы между собой и, возможно, причинно связаны [1, 2].

Пародонтит – это широко распространенное среди населения Земли хроническое инфекционное заболевание опорных тканей зубов. Этиология заболевания тесно связана с колонизацией тканей пародонта сложной ассоциацией анаэробных грам-отрицательных бактерий [3, 4], хотя грам-положительные бактерии также составляют значительный компонент субгингивальной биопленки и могут быть причинно связаны с заболеваниями пародонта [4, 5]. Последующая воспалительная реакция ответственна за медленную прогрессирующую деградацию периодонтальной связки и альвеолярной кости, зубы при этом становятся подвижными и в конечном итоге выпадают [6].

Многочисленные научные исследования говорят о том, что риск возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта связан с общим иммунным статусом, наличием общесоматических заболеваний, генетической предрасположенностью, неудовлетворительным состоянием гигиены ротовой полости [7]. Все это непосредственно отражается на местном иммунном статусе полости рта, поскольку все формы воспалительных заболеваний пародонта протекают на фоне прогрессирующих в нем патологических изменений [8]. В свою очередь поражение пародонта по

мере прогрессирования служит фактором риска многочисленных системных заболеваний, среди которых одно из ведущих мест занимает патология сердечно-сосудистой системы, в первую очередь – атеросклероз [1, 9].

Атеросклероз – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся субэндотелиальным накоплением воспалительных клеток и липидов, которые в совокупности способствуют развитию системного патологического процесса с формированием атеросклеротических бляшек в стенке сосудов при высоком риске их разрушения и распространением атеросклеротических поражений по кровеносному руслу [10]. К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе как о многофакторном заболевании, в основе которого лежит сочетание нарушений биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессов. В атерогенез вовлекается сложный комплекс взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови, растворенными в ней биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока [11].

Современная гипотеза об эпидемиологической связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и пародонтитом базируется на представлении о том, что воспаленные ткани пародонта служат входными воротами для проникновения микроорганизмов в кровоток и отдаленные органы [12]. Эта гипотеза основана на том факте, что бактерии из полости рта были идентифицированы в атеросклеротических бляшках [13]. Кроме того, известно, что эндотоксины грам-отрицательных бактерий могут усиливать воспалительные процессы

при атеросклеротических поражениях [14]. Это приводит к увеличению вероятности разрыва атеросклеротической бляшки и образованию тромба, а следовательно, к ишемии в дистальных тканях [1].

Цель данного обзора – анализ литературы последних лет по микробиологическим и иммунологическим механизмам связи между заболеваниями пародонта и атеросклеротическим поражением сосудов.

Современные взгляды на метаболические и иммунные механизмы развития атеросклероза

На протяжении многих десятилетий одним из наиболее четко определенных патогенетически значимых факторов атеросклероза считалось диетическое ожирение, поскольку признано, что пищевые жиры активируют воспалительные и иммунные пути, усиливают адгезию лейкоцитов и способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, связанной с прогрессированием атеросклероза [15]. Ключевые события в этом контексте связаны с накоплением холестерина, включая липопротеины низкой плотности (ЛПНП), в том числе аполипопротеина В [16] в интима крупных и средних артерий.

Этот процесс выглядит следующим образом. Вначале происходит модификация ЛПНП путем их окисления, затем их фагоцитоз макрофагами, которые превращаются за счет очень высокого содержания холестерина эфиров в так называемые пенистые клетки с их последующим накоплением в субэндотелиальном пространстве [17]. Для поглощения липидов у макрофагов имеются специальные рецепторы, такие как рецептор-мусорщик класса А (SR-A) и молекулы CD36, опосредующие интернализацию окисленных ЛПНП, что и приводит к отложению холестерина в клетках [17]. Описанные процессы уравниваются наличием в макрофагальных клетках обратных транспортеров холестерина, включая SR-BI, АТФ-связывающие транспортеры А1 и G1 (ABCA1 и ABCG1), ответственных за выведение холестерина [18]. Защитную противоатерогенную функцию по выводу свободного холестерина могут выполнять липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и их главные компоненты – аполипопротеины А1 и Е, которые влияют на процессы окислительной модификации ЛПНП [16].

В случае неблагоприятного развития событий в стенке сосудов происходит непрерывный рост жировых инфильтратов, богатых воспалительными лейкоцитами, которые макроскопически принимают вид атеросклеротических бляшек [19]. Во время прогрессирования атеросклероза эндотелиальные клетки, макрофаги и гладкомышечные клетки сосудистой стенки погибают в результате апоптоза или некроза. Распад пенистых и потеря гладкомышечных клеток могут иметь пагубные последствия, приводя к образованию богатого липидами ядра и хрупкого склонного к разрыву фиброзного колпачка [20]. Богатое липидами ядро бляшки представляет собой аваскулярную, гипокеллю-

лярную, мягкую кашицу, полностью лишенную поддерживающего коллагена [19]. Клеточный апоптоз вносит значительный вклад в высокую активность тканевого фактора и тромбогенность атероматозного ядра [21]. Термин «разрыв бляшки» используют для обозначения бляшки с глубоким повреждением и реальным дефектом в фиброзном колпачке, который отделяет богатое липидами атероматозное ядро от текущей крови, обнажая тромбогенное ядро бляшки с последующим тромбозом артерий – причиной инвалидности или летального исхода [22].

К настоящему времени многие представления об этиопатогенезе атеросклероза дополнились новыми сведениями, и уже с середины 2000-х гг. атеросклероз стали рассматривать как хроническое воспалительное заболевание [10]. Дело в том, что окислительные модификации, которым подвергаются ЛПНП в интима сосудов, способствующие поглощению их макрофагами, происходят под действием активных форм кислорода, накапливаемых вследствие окислительного стресса [23]. Кроме того, окисленные фосфолипиды сами по себе вызывают воспаление артериальной стенки, связываясь с Toll-подобными рецепторами (TLRs), которые опосредуют провоспалительные сигналы [24]. Клинически важным следствием холестериневой нагрузки макрофагов с образованием пенистых клеток является формирование внутриклеточных холестериневых микрокристаллов, активирующих инфламмасому – молекулярный комплекс, состоящий из цитозольно-нуклеотид-связывающих доменов – продуктов повторяющихся генов (NLRP3), превращающих про-интерлейкин(ИЛ)-1 β в его биологически активную форму, которая, обладая провоспалительными свойствами, усиливает экспрессию многих других провоспалительных цитокинов [25].

По мере накопления в очаге поражения сосудистой стенки клеток миелоидного ряда происходит инфильтрация тканей клетками адаптивного иммунного ответа – В- и Т-лимфоцитами [26]. Примечательно, что рост в бляшке миелоидных клеток и лимфоцитов коррелирует с клиническими осложнениями и может predispose к будущим тромбозам и атеросклеротическим событиям, вызванным крупными клеточными инфильтратами с тонким фиброзным колпачком («нестабильная бляшка») [27]. Наличие Т- и В-лимфоцитов в составе нестабильных бляшек привело к появлению гипотезы о том, что атеросклероз включает аутоиммунный ответ [19].

Из всех кандидатов на роль аутоантигенов наиболее признаны в настоящее время ЛПНП и их основной белок аполипопротеин В, которые демонстрируют самую сильную клиническую и причинно-следственную связь с атеросклерозом у человека. Аутоиммунное значение этих субстанций подтверждено и в эксперименте, при этом показано, что направленный на них аутоиммунный ответ выполняет атеропротекторную функцию [19]. Помимо ЛПНП/аполипопротеина В, иммунные реакции, сопутствующие атероскле-

розу, могут вызывать собственные белки теплового шока [28], а также целый ряд чужеродных инфекционных агентов [29].

Что касается категорий лимфоцитов, играющих наиболее значимую роль в иммунном ответе, в настоящее время подчеркивается, что атеросклероз – это Th1-зависимая болезнь, т. е. основными иммунопатогенетически значимыми клетками являются Т-хелперы 1-го типа ($CD3^+CD4^+$), которые продуцируют в атеросклеротической бляшке такие цитокины, как ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-3, фактор некроза опухолей α и лимфотоксин, могут активировать макрофаги, Т-клетки и другие компоненты бляшки, тем самым усугублять воспалительный ответ данной локализации [30]. Контроль количественного содержания Th1-клеток обычно осуществляют регуляторные Т-клетки (Трег, $CD3^+FoxP3^+$), но в случае атеросклероза обычно отмечают нестабильность этой субпопуляции [31], обусловленную повышенным метилированием локуса *FOXP3* [32]. В результате в атеросклеротической бляшке нарастают реакции продуктивного воспаления по типу Th1-обусловленной гиперчувствительности замедленного типа на фоне сниженной способности подавлять активность этих реакций. С одной стороны, это приводит к деградации аутоантигенов липопротеиновой природы, играющих ведущую роль в формировании атеросклеротической бляшки, а с другой – ослабление контроля этого процесса со стороны Трег может способствовать разрыву атеросклеротической бляшки со всеми нежелательными последствиями.

Роль В-лимфоцитов при атеросклерозе также неоднозначна. Дело в том, что в составе атеросклеротических бляшек обнаруживают как В1-, так и В2-субпопуляции этих клеток. В1 характеризуются полиспецифичностью и продуцируют преимущественно IgM, взаимодействующие при атеросклерозе со специфичными к окислению неозепитопами на ЛПНП, что придает им атеропротекторные функции. IgG-антитела против апо-липопротеина В, продуцируемые В2-лимфоцитами, наоборот, проявляют преимущественно проатерогенный эффект [19], возможно, связанный с активацией макрофагальных функций.

Таким образом, процессы, протекающие при атеросклерозе в стенке крупных и средних сосудов и проявляющиеся формированием атеросклеротических бляшек, тесно связаны с изменениями липидного метаболизма при особой патогенетической роли макрофагов и лимфоцитов. Однако в контексте данного обзора отдельного внимания заслуживают пусковые факторы атеросклеротических сдвигов и вопросы предрасположенности к ним с позиций взаимосвязи заболеваний пародонта и атеросклероза.

Как для сердечно-сосудистых заболеваний, так и для пародонтита широко признается наличие генетической предрасположенности. Более того, имеются данные об общем генетическом фоне для атеросклероза и пародонтита [33]. В частности, оба заболевания могут быть связаны генетически обусловленным гиперреак-

тивным воспалительным признаком или генетически обусловленным отсутствием надлежащего контроля иммунных реакций в отношении бактерий или их компонентов, таких как эндотоксин (липополисахарид, ЛПС). Используя биоинформационный подход, К.М. Hettne и соавт. [1] доказали существование подобной взаимосвязи, а это, в свою очередь, делает актуальным вопрос об особой роли грам-отрицательных микроорганизмов в пусковых механизмах обоих заболеваний. И если этиологическая роль последних при заболеваниях пародонта инфекционно-воспалительной природы сомнений не вызывает, то при атеросклерозе возможность участия пародонтопатогенных бактерий в качестве триггера атеросклеротического процесса нуждается в особом обсуждении.

Бактерии-персистеры и микробиологические проблемы развития атеросклероза

По мере изучения атеросклероза у исследователей укреплялось мнение, что, помимо традиционных факторов риска, включающих гиперлипидемию, курение, ожирение и диабет, формированию заболевания способствуют хронические инфекции [34]. Одними из первых возбудителей хронических инфекционных процессов в этом качестве были описаны респираторный патоген *Chlamydia pneumoniae* и пародонтальный патоген *Porphyromonas gingivalis*. Оба микроорганизма были обнаружены в атеросклеротических бляшках, и оба они способствовали развитию атеросклероза в моделях заболевания на мышах, оба индуцировали образование пенистых клеток из макрофагов *in vitro*, хотя и значительно отличались друг от друга по свойствам и биологической нише [35–37]. Помимо указанных микроорганизмов, кандидатами на присутствие в атеросклеротических бляшках и запуск атеросклеротического процесса считают *Helicobacter pylori*, еще один пародонтопатоген *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и некоторые другие бактерии, а также вирусы [38]. Все эти возбудители могут влиять на прогрессирование атеросклеротической бляшки либо путем ее колонизации, либо опосредованным путем, провоцируя воспалительные реакции в стенках сосудов, predisposing к разрыву бляшек и образованию тромба.

Остается открытым вопрос о механизмах включения в первую очередь грам-отрицательных бактерий в атеросклеротический процесс. С этой точки зрения особого внимания заслуживает привлекающее в последние годы исследователей учение о бактериях-персистерах. Персистеры первоначально были описаны J.W. Bigger [39] в 1944 г., но детальное исследование клеточно-молекулярных механизмов их формирования произошло только в последнее десятилетие.

Установлено, что все патогенные микроорганизмы производят небольшую субпопуляцию спящих персистирующих клеток, которые обладают временной высокой устойчивостью к уничтожению антибиотиками. Как только концентрация антибиотика падает, выжившие персистеры восстанавливают популяцию, вызывая

рецидив хронической инфекции. Следует подчеркнуть, что персистеры – это дремлющие фенотипические варианты обычных бактериальных клеток, а не мутанты. Персистеры особенно важны в условиях, когда патоген защищен от иммунной системы биопленками, или в местах, где влияние иммунных компонентов ограничено – в нервной системе, желудке или внутри макрофагов [40, 41]. Исследование персистеров на примере кишечной палочки показало, что в этих случаях формируется транскриптом, который указывает на дремлющий фенотип и характеризуется понижением регуляции энергопроизводящих и биосинтетических функций. При этом основной механизм образования персистеров включает формирование токсин-антитоксина модулей. Токсины вызывают спячку бактериальной клетки, например, путем расщепления мРНК. Токсин HrpA ингибирует трансляцию путем фосфорилирования фактора удлинения Ef-Tu [41]. Одной из причин перехода бактерий в состояние персистеры является также их стрессовая реакция (SOS), в частности на факторы, повреждающие ДНК, – ультрафиолетовые лучи, химические агенты, ДНК-повреждающие антибиотики. В этих случаях при участии SOS-генов образуется особый мембранный токсин TisB, который снижает электрический потенциал мембран и уровень АТФ в клетке. В результате формируются «спящий» фенотип бактерий с временной множественной лекарственной устойчивостью [42].

Сочетание таких свойств персистеров, как их образование в составе биопленки или внутри макрофагов позволяет высказать предположение, что это и есть тот механизм, который способствует формированию бактерий-персистеров из состава пародонтопатогенной микрофлоры, которые выйдя из состава биопленки зубодесневой борозды и распространяясь по организму внутри макрофагов, приводят к различным системным патологическим процессам, в том числе к атеросклерозу.

Пародонтопатогенные бактерии как связующее звено заболеваний пародонта и атеросклероза

Среди многочисленных патогенов пародонта, участвующих в возникновении и/или развитии сердечно-сосудистых заболеваний, особая роль принадлежит *Porphyromonas gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans*. К настоящему времени только эти два пародонтопатогена обнаружены в атеросклеротических бляшках на уровне присутствия их молекулярных компонентов, а в жизнеспособном виде [43].

В контексте избранного нами подхода к проблеме особого интереса заслуживает связь между заболеваниями пародонта, этиологически обусловленными *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans*, и сложными механизмами формирования атеросклеротических бляшек с участием метаболических инфекционно-воспалительных и аутоиммунных процессов.

Участие грам-отрицательного анаэроба *P. gingivalis* в развитии и прогрессировании атеросклероза у человека подтверждено на животных. Во многих исследованиях, изучающих механизмы, ответственные за развитие атеросклероза в условиях питания с высоким содержанием жиров или инфекции *P. gingivalis*, использовались мыши, дефицитные по аполипопротеину Е (ApoE^{-/-}), у которых гиперхолестеринемия в пять раз выше, чем у штамм-совместимых контрольных животных, и спонтанно развивается умеренная степень атеросклероза в аорте при отсутствии дополнительных стимулов. Формирование атеросклеротических бляшек значительно увеличивается у ApoE^{-/-}-мышей при развитии инфекционного поражения полости рта с участием *P. gingivalis* [44].

Было показано, что *P. gingivalis*, помимо этиологической роли в развитии пародонтита, с участием своего липополисахарида (ЛПС) способен оказывать также ряд атерогенных эффектов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Например, ЛПС *P. gingivalis* запускает секрецию воспалительных цитокинов и способствует адгезии моноклеарных клеток к эндотелию сосудов [45]. С одной стороны, многие исследования показали, что ЛПС, выделенные из *P. gingivalis*, активируют макрофаги и способствуют их превращению в пенные клетки, а с другой – механизм образования пенных клеток макрофагального происхождения с участием *P. gingivalis* вызывает еще очень много вопросов, и только единичные исследования демонстрируют попытку продвинуться в этом направлении. Например, L. Lei и соавт. [46] сообщили, что ЛПС-индуцированное образование пенных клеток с участием *P. gingivalis* может быть опосредовано усиленной активацией сигнальных путей ядерного фактора-κВ (NF-κB) и окислительной модификацией ЛПНП. X.Y. Li и соавт. [47] показали способность ЛПС *P. gingivalis* усиливать экспрессию CD36 и ослаблять транспорт холестерина из клетки с участием молекул ABCA1. Этот процесс осуществляется с участием фермента гем-оксигеназы-1, т. е. тесно связан с участием гемина, влияющего на преобладание различных по своей биологической активности изоформ ЛПС у *P. gingivalis*.

Описан и генетический механизм ЛПС-зависимой связи между пародонтитом и атеросклерозом. Речь идет об особом семействе ферментов – параоксоназах (PON), обладающих широкой специфичностью и каталитической универсальностью. В настоящее время открыты три представителя семейства – PON1, PON2, PON3. PON1 связаны с ЛПВП и циркулируют в плазме крови. Их основные функции – предотвращение окисления липопротеинов, уменьшение образования липидных пероксидов и снижение риска развития атеросклероза [48]. Обнаружено, что развитие заболеваний пародонта может быть связано с генетическими полиморфизмами в гене *PON1*, что приводит к повышению уровня окисленных ЛПНП, а впоследствии способствует образованию пенных клеток и атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Более того,

К.М. Hettne и соавт. [1] показали, что PON1 может связывать пародонтит с атеросклерозом преимущественно ЛПС-зависимым образом.

Определенная роль в механизмах атеросклеротических изменений, индуцированных *P. gingivalis*, принадлежит гингипаинам этих бактерий. Было показано, что протеолитическая активность, обусловленная гингипаинами, способствует продукции агрегированных форм ЛПНП, приводящих к образованию пенистых клеток-макрофагов в процессе формирования атеросклеротической бляшки [49].

Огромное значение в реализации системных эффектов *P. gingivalis* придается их свойству длительного внутриклеточного выживания в макрофагах. Способность *P. gingivalis* к опосредованному липидным рафтом поглощению и внутриклеточной персистенции рассматривается в настоящее время в контексте эпидемиологической и механистической связи между пародонтитом и системными заболеваниями в целом и атеросклерозом в частности [50]. Вполне возможно, что присутствие жизнеспособного *P. gingivalis* внутри макрофагов может быть достаточным для того, чтобы позволить этому микроорганизму использовать миграционный потенциал макрофагов, способствуя перемещению в другие ткани и инфицированию других клеток, менее устойчивых к инвазии (например, эндотелиальных клеток) [51].

Наличие аутоиммунного компонента при атеросклерозе, индуцированном *P. gingivalis*, также подтверждает наличие связи между бактериальной инфекционной нагрузкой и атерогенезом, модулируемой с помощью естественного IgM, направленного против кросс-реактивных эпитопов бактерий и модифицированных ЛПНП [52].

Роль *A. actinomycetemcomitans*, этиологически связанного с воспалением пародонта в развитии атеросклеротических изменений, также подтверждена в эксперименте: эта бактерия индуцирует развитие атеросклероза у мышей с дефицитом аполипопротеина Е. Полученные результаты свидетельствуют о том, что *A. actinomycetemcomitans* способствует нарушению липопротеинового профиля, воспалительной реакции и ремоделированию матрикса, которые, как известно, способствуют развитию атеросклероза [53]. Другая экспериментальная модель подтвердила, что системная инфекция *A. actinomycetemcomitans* активирует связанные с воспалением биологические пути и модулирует клеточный липидный гомеостаз, а неблагоприятные изменения в жировой ткани при хронической инфекции могут способствовать развитию атеросклероза [54]. Было показано, что ЛПС *A. actinomycetemcomitans* играет важную роль в формировании пенистых клеток стимулированными ЛПНП макрофагами [55]. Что касается проатерогенного потенциала *A. actinomycetemcomitans* в целом, то он очень тесно связан с ЛПС этих бактерий, может зависеть от инфицирующего штамма и коррелировать с пародонтопатогенным потенциалом возбудителя [56].

Изучалась инвазивная способность *Fusobacterium nucleatum* в инициации и прогрессировании атеросклероза с использованием модели хронической десневой инфекции ApoE-дефицитных мышей (ApoE^{-/-}). Было установлено, что *F. nucleatum* колонизирует ротовую полость мыши, распространяется гематогенно и модулирует местный иммунный ответ в аорте. Однако *F. nucleatum* не вызывает сильной воспалительной реакции или развития атеросклеротического поражения, а скорее регулирует системные изменения в организме-хозяине, приводящие к позднему снижению прогрессирования бляшки [57].

В одном из экспериментальных исследований удалось выделить жизнеспособные *T. denticola* и *F. nucleatum* из сердец и аорт мышей через 2 нед после окончания пародонтальной инфекции, что указывает на то, что бактерии долго выживали у мышей, хотя нельзя сказать, были ли бактерии внутри ткани сосуда, прилипли к стенкам сосуда или переносились с током крови, попавшей в органы при их извлечении [58].

Отмечена проатерогенная роль и такого пародонтопатогена как *Tannerella forsythia*, хотя его прямое участие в формировании атеросклеротических бляшек пока не подтверждено. Было показано только, что в эксперименте эти бактерии с помощью их адгезионных молекул BspA способствуют образованию пенистых клеток и способны ускорять прогрессирование атеросклеротических поражений у мышей с генотипом ApoE^{-/-} через влияние на липидный метаболизм [59]. S.S. Chukraborti и соавт. [60] показали, что, несмотря на повышенные факторы риска прогрессирования атеросклероза, моноинфекция *T. forsythia* не увеличивала рост бляшек в аорте мышей ApoE^{-/-}. Авторы предполагают, что в составе микробного сообщества биопленок *T. forsythia* является более патогенной и только в этом случае может способствовать развитию атеросклеротических бляшек, при этом у человека роль *T. forsythia* или любого отдельного вида бактерий полости рта в атерогенезе может быть менее важной, чем его вклад в патогенез в составе микробного сообщества.

Таким образом, пародонтопатогенная микрофлора, вне всякого сомнения, принимает участие в формировании атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. Роль представителей отдельных видов бактерий из группы пародонтопатогенов в проатеросклеротических эффектах неравнозначна, тем не менее, наличие последних доказывает несомненную связь между заболеваниями пародонта и атеросклерозом.

Заключение

Стоматологические заболевания на протяжении многих десятилетий и даже столетий считались совершенно отдельной областью медицины, мало связанной с соматической патологией. Однако современные научные достижения в этой области показали, что заболевания ротовой полости и других систем организма характеризуются неразрывной общностью этиопатогенетических взаимосвязей, что лишний раз показывают данные

этого обзора на примере анализа соответствия между заболеваниями пародонта и системным атеросклеротическим процессом. Эта категория взаимосвязей чрезвычайно многогранна, она касается сдвигов липидного обмена и иммунологических изменений, сопутствующих механизмам развития таких, на первый взгляд, далеких по своему патогенезу заболеваний. Однако главный связывающий компонент – это этиологический фактор, представленный пародонтопатогенными бактериями, совершающими путь от биопленки зубодесневой борозды и местного внутриклеточного проникновения в макрофаги при пародонтите до циркуляторного русла и системного поражения сосудов атеросклеротическим процессом. Многие механизмы подобной персистенции

еще неясны, но их наличие сомнений уже не вызывает, что открывает путь для разработки новых способов борьбы с системной патологией, столь значительно влияющей на здоровье и продолжительность жизни населения нашей планеты.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Балмасова И.П., Царев В.Н., Юшук Е.Н., Арутюнов С.Д.; сбор и обработка материала – Доровских А.С., Малова Е.С., Карачков К.Г., Эльбекьян К.С.; написание текста – Балмасова И.П., Царев В.Н.; редактирование – Арутюнов С.Д., Юшук Е.Н.

Литература

- Hettner K.M., Weeber M., Laine M.L., Cate H., Boyer S., Kors J.A., Loos B.G. Automatic mining of the literature to generate new hypotheses for the possible link between periodontitis and atherosclerosis: Lipopolysaccharide as a case study. *J. Clin. Periodontol.* 2007; 34 (12): 1016–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01152.x>
- Spahr A., Klein E., Khuseynova N., Boeckh C., Muche R., Kunze M., Rothenbacher D., Pezeshki G., Hoffmeister A., Koenig W. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (5): 554–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.5.554>
- Николаева Е.Н., Царёв В.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии – индикаторы риска возникновения и развития пародонтита (часть 2). *Стоматология для всех.* 2011; (4): 4–7.
- Царев В.Н. Микробиология, вирусология, иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 34–45.
- Balmasova I.P., Tsarev V.N., Arutyunov S.D., Babayev E.A., Gabibov A.G. Filifactor alocis as an etiologic agent in periodontal diseases. *Acta Sci. Med. Sci.* 2019; 3 (5): 6–12.
- Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лунев М.А., Караулов А.В. Имунные и окислительные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. *Иммунология.* 2015; 36 (5): 319–28.
- Костригина Е.Д., Зюлькина Л.А., Иванов П.В. Современный взгляд на этиопатогенез пародонтита (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017; 3 (43): 118–28. DOI: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2017-3-13>
- Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T.E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2014; 64 (1): 57–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12002>
- Цепов Л.М., Николаев А.И., Цепова Е.Л., Цепов А.Л. Патология пародонта при системных заболеваниях. *Мастро стоматологии.* 2009; (1): 64–7.
- Shaik-Dasthagirisahab Y.B., Mekasha S., He X., Gibson D.C., III, Ingalls R.R. Signaling events in pathogen-induced macrophage foam cell formation. *Pathog. Dis.* 2016; 74 (6): ftw074. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw074>
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2011; 1 (2): 48–56.
- Loos B.G., John R.P., Laine M.L. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32 (6): 159–79. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00806.x>
- Fiehn N.E., Larsen T., Christiansen N., Holmstrup P., Schroeder T.V. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J. Periodontol.* 2005; 76 (5): 731–6. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.5.731>
- Tabrizi F., Buhlin K., Gustafsson A., Klinge B. Oral health of monozygotic twins with and without coronary heart disease: a pilot study. *J. Clin. Periodontol.* 2007; 34 (3): 220–5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01041.x>
- Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (16): 1685–95. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
- Чумакова Г.А., Гриценко О.В., Веселовская Н.Г., Вахромеева Е.В., Козаренко А.А. Клиническое значение аполипопротеинов А и В. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; (6): 105–11.
- Li A.C., Glass C.K. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat. Med.* 2002; 8 (11): 1235–42. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1102-1235>
- Cheng L.C., Su K.H., Kou Y.R., Shyue S.K., Ching L.C., Yu Y.B., Wu Y.L., Pan C.C., Lee T.S. α -Lipoic acid ameliorates foam cell formation via liver X receptor α -dependent upregulation of ATP-binding cassette transporters A1 and G1. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 50 (1): 47–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.706>
- Wolf D., Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2019; 124 (2): 315–27. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
- Geng Y.J., Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22 (9): 1370–80. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000031341.84618.a4>
- Tedgui A., Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb. Haemost.* 2001; 86 (1): 420–6.
- Schaar J.A., Muller J.E., Falk E., Virmani R., Fuster V., Seruys P.W., Colombo A., Stefanadis C., Casscells S.W., Moreno P.R., Maseri A., van der Steen A.F.W. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (12): 1077–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.01.002>
- Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (7): 1506–16. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.221127>
- Curtiss L.K., Tobias P.S. Emerging role of toll-like receptors in atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2009; 50 (suppl): 340–5. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R800056-JLR200>
- Duwell P., Kono H., Rayner K.J., Sirois C.M., Vladimer G., Bauernfeind F.G., Abela G.S., Franchi L., Nuñez G., Schnurr M., Espevik T., Lien E., Fitzgerald K.A., Rock K.L., Moore K.J., Wright S.D., Hornung V., Latz E. Nlrp3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010; 464 (7293): 1357–61. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08938>
- Winkels H., Ehinger E., Vassallo M., Buscher K., Dinh H.Q., Kobiyama K., Hamers A.A.J., Cochain C., Vafadarnejad E., Saliba A.E., Zernecke A., Pramod A.B., Ghosh A.K., Antó Michel N., Hoppe N., Hilgendorf I., Zirikli A., Hedrick C.C., Ley K., Wolf D. Atlas of the immune cell repertoire in mouse atherosclerosis defined by single-cell rna-sequencing and mass cytometry. *Circ. Res.* 2018; 122 (12): 1675–88. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312513>

27. Finn A.V., Nakano M., Narula J., Kolodgie F.D., Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (7): 1282–92. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179739>
28. Wick G., Jakic B., Buszko M., Wick M.C., Grundtman C. The role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11 (9): 516–29. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.91>
29. Pothineni N.V.K., Subramany S., Kuriakose K., Shirazi L.F., Romeo F., Shah P.K., Mehta J.L. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (43): 3195–201. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx362>
30. Robertson A.K., Hansson G.K. T cells in atherogenesis: For better or for worse? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (11): 2421–32. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000245830.29764.84>
31. Пылаева Е.А., Потехина А.В., Балахонova Т.В., Рулева Н.Ю., Масенко В.П., Ноева Е.А., Красникова Т.Л., Арефьева Т.И. Эффекторные и регуляторные субпопуляции лимфоцитов крови у пациентов с атеросклерозом сонных артерий. *Иммунология.* 2015; 36 (1): 38–44.
32. Jia L., Zhu L., Wang J.Z., Wang X.J., Chen J.Z., Song L., Wu Y.J., Sun K., Yuan Y.Z., Hui R. Methylation of foxp3 in regulatory T cells is related to the severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2013; 228 (2): 346–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.027>
33. Mattila K.J., Pussinen P.J., Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. *J Periodontol.* 2005; 76 (11 suppl): 2085–8. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2085>
34. Elkind M.S. Infectious burden: a new risk factor and treatment target for atherosclerosis. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2010; 10 (2): 84–90. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152610790963519>
35. Maekawa T., Takahashi N., Tabeta K., Aoki Y., Miyashita H., Miyauchi S., Nakajima T., Yamazaki K. Chronic oral infection with *Porphyromonas gingivalis* accelerates atheroma formation by shifting the lipid profile. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e20240. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020240>
36. Di Pietro M., Filardo S., De Santis F., Sessa R. Chlamydia pneumoniae infection in atherosclerotic lesion development through oxidative stress: a brief overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14 (7): 15 105–20. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms140715105>
37. Qi M., Miyakawa H., Kuramitsu H.K. *Porphyromonas gingivalis* induces murine macrophage foam cell formation. *Microb. Pathog.* 2003; 35 (6): 259–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2003.07.002>
38. Rosenfeld M.E., Campbell L.A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 858–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.006>
39. Bigger J.W. Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilisation. *Lancet.* 1944; 244 (6320): 497–500.
40. Fisher R.A., Gollan B., Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (8): 453–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.42>
41. Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 211: 12133. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-28951-4_8
42. Dorr T., Vulic M., Lewis K. Ciprofloxacin causes persister formation by inducing the TisB toxin in *Escherichia coli*. *PLoS Biol.* 2010; 8 (2): e1000317. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000317>
43. Kozarov E.V., Dorn B.R., Shelburne C.E., Dunn W.A. Jr, Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (3): 17–8. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000155018.67835.1a>
44. Hayashi C., Viereck J., Hua N., Phinikaridou A., Madrigal A.G., Gibson F.C. 3rd, Hamilton J.A., Genco C.A. *Porphyromonas gingivalis* accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. *Atherosclerosis.* 2011; 215 (1): 52–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.009>
45. Nakamura N., Yoshida M., Umeda M., Huang Y., Kitajima S., Inoue Y., Ishikawa I., Iwai T. Extended exposure of lipopolysaccharide fraction from *Porphyromonas gingivalis* facilitates mononuclear cell adhesion to vascular endothelium via Toll-like receptor-2 dependent mechanism. *Atherosclerosis.* 2008; 196 (1): 59–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.039>
46. Lei L., Li H., Yan F., Li Y., Xiao Y. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide alters atherosclerosis-related gene expression in oxidized low-density-lipoprotein-induced macrophages and foam cells. *J. Periodontal Res.* 2011; 46 (4): 427–37. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01356.x>
47. Li X.Y., Wang C., Xiang X.R., Chen F.C., Yang C.M., Wu J. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide increases lipid accumulation by affecting CD36 and ATP-binding cassette transporter A1 in macrophages. *Oncol. Rep.* 2013; 30 (3): 1329–36. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2013.2600>
48. Боровкова Е.И., Антипова Н.В., Корнеев Т.В., Шахпаронов М.И., Боровков И.М. Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека. *Вестник РАМН.* 2017; 72 (1): 5–10. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn764>
49. Lonn J., Ljunggren S., Klastrom-Engstrom K., Demirel L., Bengtsson T., Karlsson H. Lipoprotein modifications by gingipains of *Porphyromonas gingivalis*. *J. Periodontal Res.* 2018; 53 (3): 403–13. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12527>
50. Gibson F.C. 3rd, Hong C., Chou H.H., Yumoto H., Chen J., Lien E., Wong J., Genco C.A. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2004; 109 (22): 2801–6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129769.17895.F0>
51. Li L., Michel R., Cohen J., Decarlo A., Kozarov E. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of *Porphyromonas gingivalis*. *BMC Microbiol.* 2008; 8: 26–36. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-26>
52. Turunen S.P., Kumm O., Wang C., Harila K., Mattila R., Sahlman M., Pussinen P.J., Horkko S. Immunization with malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (LDL) reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice challenged with *Porphyromonas gingivalis*. *Innate Immun.* 2015; 21 (4): 370–85. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425914542444>
53. Tuomainen A.M., Jauhiainen M., Kovanen P.T., Metso J., Paju S., Pussinen P.J. Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice. *Microb. Pathog.* 2008; 44 (2): 111–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2007.08.011>
54. Hyvarinen K., Tuomainen A.M., Laitinen S., Alfthan G., Salminen I., Leinonen M., Saikku P., Kovanen P.T., Jauhiainen M., Pussinen P.J. The effect of proatherogenic pathogens on adipose tissue transcriptome and fatty acid distribution in apolipoprotein E-deficient mice. *BMC Genomics.* 2013; 14: 709–22. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-709>
55. Morishita M., Ariyoshi W., Okinaga T., Usui M., Nakashima K., Nishihara T. A. actinomycetemcomitans LPS enhances foam cell formation induced by LDL. *J. Dent. Res.* 2013; 92 (3): 241–6. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034512473309>
56. Lakio L., Lehto M., Tuomainen A.M., Jauhiainen M., Malle E., Asikainen S., Pussinen P.J. Pro-atherogenic properties of lipopolysaccharide from the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J. Endotoxin Res.* 2006; 12 (1): 57–64. DOI: <https://doi.org/10.1179/096805106X89099>
57. Velsko I.M., Chukkapalli S.S., Rivera-Kweh M.F., Chen H., Zheng D., Bhattacharyya I., Gangula P.R., Lucas A.R., Kesavalu L. *Fusobacterium nucleatum* alters atherosclerosis risk factors and enhances inflammatory markers with an atheroprotective immune response in ApoE^{null} mice. *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0129795. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129795>
58. Chukkapalli S.S., Velsko I.M., Rivera-Kweh M.F., Zheng D., Lucas A.R., Kesavalu L. Polymicrobial oral infection with four periodontal bacteria orchestrates a distinct inflammatory response and atherosclerosis in ApoE^{null} mice. *PLoS One.* 2015; 10 (11): e0143291. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143291>
59. Lee H.R., Jun H.K., Choi B.K. *Tannerella forsythia* BspA increases the risk factors for atherosclerosis in ApoE(–/–) mice. *Oral Dis.* 2014; 20 (8): 803–808. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.12214>
60. Chukkapalli S.S., Rivera-Kweh M.F., Velsko I.M., Chen H., Zheng D., Bhattacharyya I., Gangula P.R., Lucas A.R., Kesavalu L. Chronic oral infection with major periodontal bacteria *Tannerella forsythia* modulates systemic atherosclerosis risk factors and inflammatory markers. *Pathog. Dis.* 2015; 73 (3): ftv009. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv009>

■ References

- Hettne K.M., Weeber M., Laine M.L., Cate H., Boyer S., Kors J.A., Loos B.G. Automatic mining of the literature to generate new hypotheses for the possible link between periodontitis and atherosclerosis: Lipopolysaccharide as a case study. *J. Clin. Periodontol.* 2007; 34 (12): 1016–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01152.x>
- Spahr A., Klein E., Khuseynova N., Boeckh C., Muche R., Kunze M., Rothenbacher D., Pezeshki G., Hoffmeister A., Koenig W. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (5): 554–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.5.554>
- Nikolayeva E.N., Tsarev V.N., Ippolitov E.V. Periodontopathogenic bacterias as indicators of risk of occurrence and development of periodontitis (part 2). *Stomatologiya dlya vseh.* 2011; (4): 4–7. (in Russian)
- Tsarev V.N. Microbiology, virology, immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013: 34–45. (in Russian)
- Balmasova I.P., Tsarev V.N., Arutyunov S.D., Babayev E.A., Gabibov A.G. Filifactor alocis as an etiologic agent in periodontal diseases. *Acta Sci. Med. Sci.* 2019; 3 (5): 6–12.
- Loktionov A.L., Konoplya A.I., Lunev M.A., Karaulov A.V. Immune and oxidative disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal disease. *Immunologiya.* 2015; 36 (5): 319–28. (in Russian)
- Kostrigina E.D., Zyl'kina L.A., Ivanov P.V. A modern view of the etiopathogenesis of periodontitis (a review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki.* 2017; 3 (43): 118–28. DOI: <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2017-3-13> (in Russian)
- Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T.E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2014; 64 (1): 57–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12002>
- Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Tsepova E.L., Tsepov A.L. Periodontal pathology in systemic diseases. *Maestro stomatologii.* 2009; (1): 64–7. (in Russian)
- Shaik-Dasthagirisahab Y.B., Mekasha S., He X., Gibson D.C., III, Ingalls R.R. Signaling events in pathogen-induced macrophage foam cell formation. *Pathog. Dis.* 2016; 74 (6): ftw074. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw074>
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Atherosclerosis and coronary heart disease: some aspects of pathogenesis. *Atherosclerosis i dyslipidemii.* 2011; 1 (2): 48–56. (in Russian)
- Loos B.G., John R.P., Laine M.L. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32 (6): 159–79. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00806.x>
- Fiehn N.E., Larsen T., Christiansen N., Holmstrup P., Schroeder T.V. Identification of periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J. Periodontol.* 2005; 76 (5): 731–6. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.5.731>
- Tabrizi F., Buhlin K., Gustafsson A., Klinge B. Oral health of monozygotic twins with and without coronary heart disease: a pilot study. *J. Clin. Periodontol.* 2007; 34 (3): 220–5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.01041.x>
- Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (16): 1685–95. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
- Chumakova G.A., Gritsenko O.V., Veselovskaya N.G., Vakhromeeva E.V., Kozarenko A.A. Clinical role of apolipoproteins A and B. *Cardiovascularnaya terapiya i profilaktika.* 2011; (6): 105–111. (in Russian)
- Li A.C., Glass C.K. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat. Med.* 2002; 8 (11): 1235–42. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1102-1235>
- Cheng L.C., Su K.H., Kou Y.R., Shyue S.K., Ching L.C., Yu Y.B., Wu Y.L., Pan C.C., Lee T.S. α -Lipoic acid ameliorates foam cell formation via liver X receptor α -dependent upregulation of ATP-binding cassette transporters A1 and G1. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 50 (1): 47–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.10.706>
- Wolf D., Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ. Res.* 2019; 124 (2): 315–27. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
- Geng Y.J., Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22 (9): 1370–80. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000031341.84618.a4>
- Tedgui A., Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb. Haemost.* 2001; 86 (1): 420–6.
- Schaar J.A., Muller J.E., Falk E., Virmani R., Fuster V., Seruys P.W., Colombo A., Stefanadis C., Casscells S.W., Moreno P.R., Maseri A., van der Steen A.F.W. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (12): 1077–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.01.002>
- Ley K., Miller Y.I., Hedrick C.C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (7): 1506–16. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.221127>
- Curtiss L.K., Tobias P.S. Emerging role of toll-like receptors in atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2009; 50 (suppl): 340–5. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R800056-JLR200>
- Duwell P., Kono H., Rayner K.J., Sirois C.M., Vladimer G., Bauernfeind F.G., Abela G.S., Franchi L., Nuñez G., Schnurr M., Espevik T., Lien E., Fitzgerald K.A., Rock K.L., Moore K.J., Wright S.D., Hornung V., Latz E. Nlrp3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature.* 2010; 464 (7293): 1357–61. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08938>
- Winkels H., Ehinger E., Vassallo M., Buscher K., Dinh H.Q., Kobiyama K., Hamers A.A.J., Cochain C., Vafadarnejad E., Saliba A.E., Zernecke A., Pramod A.B., Ghosh A.K., Antonic Michel N., Hoppe N., Hilgendorf I., Zirikli A., Hedrick C.C., Ley K., Wolf D. Atlas of the immune cell repertoire in mouse atherosclerosis defined by single-cell rna-sequencing and mass cytometry. *Circ. Res.* 2018; 122 (12): 1675–88. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312513>
- Finn A.V., Nakano M., Narula J., Kolodgie F.D., Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (7): 1282–92. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179739>
- Wick G., Jakic B., Buszko M., Wick M.C., Grundtman C. The role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11 (9): 516–29. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.91>
- Pothineni N.V.K., Subramany S., Kuriakose K., Shirazi L.F., Romeo F., Shah P.K., Mehta J.L. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (43): 3195–201. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx362>
- Robertson A.K., Hansson G.K. T cells in atherogenesis: For better or for worse? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (11): 2421–32. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000245830.29764.84>
- Pilayeva E.A., Potekhina A.V., Balakhonova T.V., Ruleva N.Yu., Masenko V.P., Noeva E.A., Krasnikova T.L., Aref'eva T.I. Effector and regulatory subpopulation of blood lymphocytes in patients with atherosclerosis of carotid arteries. *Immunologiya.* 2015; 36 (1): 38–44. (in Russian)
- Jia L., Zhu L., Wang J.Z., Wang X.J., Chen J.Z., Song L., Wu Y.J., Sun K., Yuan Y.Z., Hui R. Methylation of foxp3 in regulatory t cells is related to the severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2013; 228 (2): 346–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.027>
- Mattila K.J., Pussinen P.J., Paju S. Dental infections and cardiovascular diseases: a review. *J. Periodontol.* 2005; 76 (11 suppl): 2085–8. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.11-S.2085>
- Elkind M.S. Infectious burden: a new risk factor and treatment target for atherosclerosis. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2010; 10 (2): 84–90. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152610790963519>
- Maekawa T., Takahashi N., Tabeta K., Aoki Y., Miyashita H., Miyauchi S., Nakajima T., Yamazaki K. Chronic oral infection with Porphyromonas gingivalis accelerates atheroma formation by shifting the lipid profile. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e20240. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020240>
- Di Pietro M., Filardo S., De Santis F., Sessa R. Chlamydia pneumoniae infection in atherosclerotic lesion development through oxidative stress: a brief overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14 (7): 15 105–20. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms140715105>
- Qi M., Miyakawa H., Kuramitsu H.K. Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. *Microb. Pathog.* 2003; 35 (6): 259–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2003.07.002>
- Rosenfeld M.E., Campbell L.A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 858–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.006>

39. Bigger J.W. Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilisation. *Lancet*. 1944; 244 (6320): 497–500.
40. Fisher R.A., Gollan B., Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017; 15 (8): 453–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.42>
41. Lewis K. Persister cells: molecular mechanisms related to antibiotic tolerance. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 211: 12133. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-28951-4_8
42. Dorr T., Vulic M., Lewis K. Ciprofloxacin causes persister formation by inducing the TisB toxin in *Escherichia coli*. *PLoS Biol.* 2010; 8 (2): e1000317. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000317>
43. Kozarov E.V., Dorn B.R., Shelburne C.E., Dunn W.A. Jr, Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (3): 17–8. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000155018.67835.1a>
44. Hayashi C., Viereck J., Hua N., Phinikaridou A., Madrigal A.G., Gibson F.C. 3rd, Hamilton J.A., Genco C.A. *Porphyromonas gingivalis* accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. *Atherosclerosis*. 2011; 215 (1): 52–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.009>
45. Nakamura N., Yoshida M., Umeda M., Huang Y., Kitajima S., Inoue Y., Ishikawa I., Iwai T. Extended exposure of lipopolysaccharide fraction from *Porphyromonas gingivalis* facilitates mononuclear cell adhesion to vascular endothelium via Toll-like receptor-2 dependent mechanism. *Atherosclerosis*. 2008; 196 (1): 59–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.039>
46. Lei L., Li H., Yan F., Li Y., Xiao Y. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide alters atherosclerotic-related gene expression in oxidized low-density-lipoprotein-induced macrophages and foam cells. *J. Periodontal Res.* 2011; 46 (4): 427–37. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01356.x>
47. Li X.Y., Wang C., Xiang X.R., Chen F.C., Yang C.M., Wu J. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide increases lipid accumulation by affecting CD36 and ATP-binding cassette transporter A1 in macrophages. *Oncol. Rep.* 2013; 30 (3): 1329–36. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2013.2600>
48. Borovkova E.I., Antipova N.V., Korneenko T.V., Shakhparonov M.I., Borovkov I.M. Paraoxonase: The universal factor of antioxidant defense in human body. *Vestnik RAMN.* 2017; 72 (1): 5–10. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn764> (in Russian)
49. Lonn J., Ljunggren S., Klastrom-Engstrom K., Demirel L., Bengtsson T., Karlsson H. Lipoprotein modifications by gingipains of *Porphyromonas gingivalis*. *J. Periodontal Res.* 2018; 53 (3): 403–13. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12527>
50. Gibson F.C. 3rd, Hong C., Chou H.H., Yumoto H., Chen J., Lien E., Wong J., Genco C.A. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004; 109 (22): 2801–6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000129769.17895.F0>
51. Li L., Michel R., Cohen J., Decarlo A., Kozarov E. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of *Porphyromonas gingivalis*. *BMC Microbiol.* 2008; 8: 26–36. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-8-26>
52. Turunen S.P., Kumm O., Wang C., Harila K., Mattila R., Sahlman M., Pussinen P.J., Horkko S. Immunization with malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (LDL) reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice challenged with *Porphyromonas gingivalis*. *Innate Immun.* 2015; 21 (4): 370–85. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425914542444>
53. Tuomainen A.M., Jauhiainen M., Kovanen P.T., Metso J., Paju S., Pussinen P.J. Aggregatibacter actinomycetemcomitans induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice. *Microb. Pathog.* 2008; 44 (2): 111–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2007.08.011>
54. Hyvarinen K., Tuomainen A.M., Laitinen S., Alfthan G., Salminen I., Leinonen M., Saikku P., Kovanen P.T., Jauhiainen M., Pussinen P.J. The effect of proatherogenic pathogens on adipose tissue transcriptome and fatty acid distribution in apolipoprotein E-deficient mice. *BMC Genomics*. 2013; 14: 709–22. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-709>
55. Morishita M., Ariyoshi W., Okinaga T., Usui M., Nakashima K., Nishihara T. A. actinomycetemcomitans LPS enhances foam cell formation induced by LDL. *J. Dent. Res.* 2013; 92 (3): 241–6. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034512473309>
56. Lakio L., Lehto M., Tuomainen A.M., Jauhiainen M., Malle E., Asikainen S., Pussinen P.J. Pro-atherogenic properties of lipopolysaccharide from the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J. Endotoxin Res.* 2006; 12 (1): 57–64. DOI: <https://doi.org/10.1179/096805106X89099>
57. Velsko I.M., Chukkapalli S.S., Rivera-Kweh M.F., Chen H., Zheng D., Bhattacharyya I., Gangula P.R., Lucas A.R., Kesavalu L. *Fusobacterium nucleatum* alters atherosclerosis risk factors and enhances inflammatory markers with an atheroprotective immune response in ApoE^{null} mice. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129795. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129795>
58. Chukkapalli S.S., Velsko I.M., Rivera-Kweh M.F., Zheng D., Lucas A.R., Kesavalu L. Polymicrobial oral infection with four periodontal bacteria orchestrates a distinct inflammatory response and atherosclerosis in ApoE^{null} mice. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0143291. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143291>
59. Lee H.R., Jun H.K., Choi B.K. *Tannerella forsythia* BspA increases the risk factors for atherosclerosis in ApoE(-/-) mice. *Oral Dis.* 2014; 20 (8): 803–808. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.12214>
60. Chukkapalli S.S., Rivera-Kweh M.F., Velsko I.M., Chen H., Zheng D., Bhattacharyya I., Gangula P.R., Lucas A.R., Kesavalu L. Chronic oral infection with major periodontal bacteria *Tannerella forsythia* modulates systemic atherosclerosis risk factors and inflammatory markers. *Pathog. Dis.* 2015; 73 (3): fiv009. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv009>

Сведения об авторах

Балмасова Ирина Петровна – д.м.н., проф., зав. лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, проф. кафедры аллергологии и иммунологии ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация; e-mail: iri.balm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Царев Виктор Николаевич – д.м.н., проф., заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, российская Федерация; e-mail: nikola777@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

Юшук Елена Николаевна – д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической функциональной диагностики лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, российская Федерация; e-mail: ndlena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0065-5624>

Authors' information

Irina P. Balmasova – MD, Prof., Head of Pathogenesis and Treatment Methods of Infectious Diseases Laboratory of MDRI, A.I. Evdokimov MSMSU MOH Russia; Prof. of Department of Allergology and Immunology of Medical Institute FCME, RUDN University of the MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: iri.balm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Victor N. Tsarev – MD, Prof., Head of the Microbiology, Virology and Immunology Department, A.I. Evdokimov MSMSU of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: nikola777@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

Elena N. Yushchuk – MD, Prof., Head of the Department of Clinical Functional Diagnostics of the Medical Faculty of A.I. Evdokimov MSMSU of the MOH of Russia; Moscow, Russian Federation; e-mail: ndlena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0065-5624>

Доровских Анна Сергеевна – ассистент кафедры клинической функциональной диагностики лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: kas2511@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0209-4093>

Малова Елена Сергеевна – д.м.н., доцент, проф., кафедры аллергологии и иммунологии ФНМО Мединститута РУДН, Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация; e-mail: alenamalova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5710-3076>

Караков Карен Григорьевич – д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапевтической стоматологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО СГГМУ Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация; e-mail: karakov.kg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9012-4784>

Эльбекьян Карина Сергеевна – д.б.н., доцент, заведующая кафедрой общей и биологической химии ФГБОУ ВО СГГМУ Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация; e-mail: karinasgma@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2403-86-63>

Арутюнов Сергей Дарчоевич – д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: sd.arutyunov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6512-872>

Anna S. Dorovskikh – Assistant of the Clinical Functional Diagnostics Department of the Medical Faculty of A.I. Evdokimov MSMSU of the MOH of Russia; Moscow, Russian Federation; e-mail: kas2511@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0209-4093>

Elena S. Malova – MD, Associate Prof., Prof. of Allergology and Immunology Department of Medical Institute FCME, RUDN University of the MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: alenamalova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5710-3076>

Karen G. Karakov – MD, Prof., Head of the Therapeutic Dentistry Department of the Dental Faculty of StSMU of the MOH of Russia, Stavropol, Russian Federation; e-mail: karakov.kg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9012-4784>

Karina S. Elbekyan – Dr.Sci, Associate Prof., Head of the General and Biological Chemistry Department of StSMU of the MOH of Russia, Stavropol, Russian Federation; e-mail: karinasgma@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2403-86-63>

Sergey D. Arutyunov – MD, Prof., Head of the Dental Diseases Propedeutics Department of the Dental Faculty of A.I. Evdokimov MSMSU of the MOH of Russia; Moscow, Russian Federation; e-mail: sd.arutyunov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6512-872>