УДК: 616.314-002 + 616.8-008.831
DOI: 10.55359/2782-3296.2026.58.24.007

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА НА РАЗВИТИЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Попова О. А., Скоробогатый Р. В., Чичкан А. С., Гончаренко А. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. Хронический периодонтит рассматривается не только как локальное воспалительное заболевание тканей пародонта, но и как фактор системного воспаления, способный влиять на центральную нервную систему. Современные исследования указывают на связь хронического воспаления полости рта с развитием нейродегенеративных процессов, включая болезнь Альцгеймера и другие когнитивные нарушения. Важную роль в этом играют провоспалительные цитокины, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, активация микроглии, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция и влияние пародонтопатогенных микроорганизмов, прежде всего Porphyromonas gingivalis.

В обзоре рассмотрены механизмы оси «рот–мозг», роль нейровоспаления и амилоидогенеза в патогенезе нейродегенерации, а также результаты клинических и экспериментальных исследований, подтверждающих связь между периодонтитом и когнитивным снижением. Несмотря на отсутствие окончательно доказанной причинно-следственной связи, хронический периодонтит рассматривается как потенциально модифицируемый фактор риска нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: *хронический периодонтит, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера, нейровоспаление, микроглия, гематоэнцефалический барьер, амилоидогенез, когнитивные нарушения*

THE IMPACT OF CHRONIC PERIODONTITIS ON THE DEVELOPMENT OF NEURODEGENERATIVE PROCESSES (LITERATURE REVIEW)

Popova O. A., Skorobogaty`j R. V., Chichkan A. S., Goncharenko A. N.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Donetsk State Medical University named after M. Gorky" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. Chronic periodontitis is viewed not merely as a localized inflammatory disease of the periodontal tissues, but also as a systemic inflammatory factor capable of influencing the central nervous system. Contemporary research highlights a link between chronic oral inflammation and the development of neurodegenerative processes, including Alzheimer's disease and other cognitive impairments. Key roles in this context are played by pro-inflammatory cytokines, disruption of blood-brain barrier permeability, microglial activation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and the influence of periodontopathogenic microorganisms—primarily Porphyromonas gingivalis.

This review examines the mechanisms of the "mouth–brain" axis, the roles of neuroinflammation and amyloidogenesis in the pathogenesis of neurodegeneration, as well as the findings of clinical and experimental studies substantiating the association between periodontitis and cognitive decline. Despite the absence of a definitively proven causal link,

chronic periodontitis is regarded as a potentially modifiable risk factor for neurodegenerative diseases.

Key words: *chronic periodontitis, neurodegeneration, Alzheimer's disease, neuroinflammation, microglia, blood-brain barrier, amyloidogenesis, cognitive impairment*

ВВЕДЕНИЕ

Хронический периодонтит представляет собой воспалительное заболевание тканей, окружающих зуб, которое развивается в результате микробного дисбиоза зубной бляшки и сопровождается прогрессирующим разрушением периодонтальных структур. Заболевание широко распространено среди лиц старших возрастных групп и часто сочетается с другими патологиями.

В последние десятилетия представления о периодонтите существенно изменились. Если ранее заболевание рассматривалось преимущественно как стоматологическая проблема, то в настоящее время доказана его связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, метаболическими нарушениями и патологией ЦНС.

Особое значение приобретает концепция «оси рот–мозг», согласно которой хроническое воспаление в полости рта способно выходить за пределы локального процесса, распространяясь на головной мозг [4]. У пожилых пациентов данная связь становится особенно значимой вследствие возрастных изменений иммунной системы.

Иммуносупрессия включает:

- снижение фагоцитарной активности нейтрофилов;
- дисфункцию макрофагов и дендритных клеток;
- снижение эффективности Т-клеточного ответа;
- нарушение регуляции врождённого иммунитета.

На этом фоне хронический периодонтит приобретает системное значение, поскольку становится постоянным источником воспалительных сигналов [5].

Повышение уровней IL-1β, IL-6 и TNF-α способствует формированию системного воспалительного фона, который ассоциируется с ускоренным снижением когнитивных функций.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать современные данные о взаимосвязи хронического периодонтита и болезни Альцгеймера, а также рассмотреть возможные патогенетические механизмы, связывающие хроническое воспаление тканей пародонта с развитием нейродегенеративных процессов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен обзор современной научной литературы, индексируемой в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science, за период 2014–2025 гг. Проанализированы экспериментальные, клинические и обзорные исследования, посвящённые патогенетическим механизмам взаимосвязи хронического периодонтита и болезни Альцгеймера, включая нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера, митохондриальную дисфункцию, амилоидогенез и тау-патологию. Все приведенные исследования проведены с соблюдением этических норм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ключевых механизмов системного влияния хронического периодонтита является постоянное поступление в кровоток бактериальных токсинов и медиаторов воспаления. В очаге воспаления активно синтезируются интерлейкины IL-1β, IL-6, фактор некроза опухоли α (TNF-α), простагландины и матриксные металлопротеиназы [5].

Повышение концентрации IL-6 и С-реактивного белка рассматривается как один из факторов риска сосудистых и нейродегенеративных нарушений. У пожилых пациентов этот процесс усугубляется возрастными изменениями иммунной системы [4,6].

Особое внимание исследователей сосредоточено на микроорганизмах, ассоциированных с хроническим периодонтитом. Наиболее изученным патогеном является Porphyromonas gingivalis. Данная бактерия обладает выраженными факторами вирулентности, среди которых наибольшее значение имеют липополисахариды и протеолитические ферменты — гингипаины [1]. Они способны нарушать межклеточные контакты, усиливать воспалительную реакцию и повреждать ткани.

В исследовании Dominy и соавт [3]. ДНК P. gingivalis и гингипаины были обнаружены в ткани мозга пациентов с болезнью Альцгеймера. Полученные данные стали одним из наиболее значимых подтверждений возможной связи периодонтита с нейродегенеративными процессами, доказывая непосредственное распространение инфекции через естественные сообщения полостей человечного черепа [12].

Кроме P. gingivalis, обсуждается роль других представителей периодонтопатогенной микрофлоры (Таблица 1).

Таблица 1

Возбудители периодонтита

Патоген	Возможные эффекты
Porphyromonas gingivalis	Активация нейровоспаления, усиление амилоидогенеза
Fusobacterium nucleatum	Повышение продукции IL-6 и IL-8
Treponema denticola	Нарушение структуры гематоэнцефалического барьера
Tannerella forsythia	Усиление системного воспалительного ответа

Нарушение гематоэнцефалического барьера. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляет собой структурно-функциональную систему, обеспечивающую избирательную проницаемость между кровью и центральной нервной системой. Его целостность критически важна для поддержания нейронального гомеостаза.

При хроническом периодонтите циркулирующие цитокины и бактериальные компоненты способны воздействовать на эндотелий сосудов мозга. Наблюдаются следующие механизмы повреждения ГЭБ [14]:

- снижение экспрессии белков плотных контактов (claudin-5, ZO-1);
- активация эндотелиальных рецепторов TLR4;
- усиление оксидативного стресса;
- дисфункция эндотелиальных митохондрий.

В результате повышается сосудистая проницаемость и облегчается проникновение воспалительных факторов в ткани мозга.

Исследования Banks и соавт. (2015) [1] показали, что липополисахариды бактерий способны индуцировать разрушение ГЭБ через механизмы воспаления и оксидативного повреждения. Дополнительные данные свидетельствуют о способности наружных мембранных везикул P. gingivalis проникать через ГЭБ и доставлять бактериальные молекулы в центральную нервную систему, вызывать нейровоспаление и активацию микроглии.

Микроглия представляет собой специализированные резидентные макрофагоподобные клетки центральной

нервной системы и является ключевым компонентом врождённого иммунитета мозга [6]. В физиологических условиях она выполняет поддерживающую функцию: участвует в синаптическом ремоделировании, удалении клеточного детрита, регуляции нейрональной активности и поддержании тканевого гомеостаза. Таким образом, микроглия не только обеспечивает иммунный надзор, но и играет важную роль в нормальном функционировании нейронных сетей [6].

При хроническом системном воспалении, в том числе, ассоциированном с длительно текущим периодонтитом, микроглия переходит из «наблюдающего» состояния в активированное. У пожилых людей этот процесс усиливается на фоне возрастных изменений иммунной системы и феномена прайминга микроглии. Праймированная микроглия характеризуется повышенной чувствительностью к даже слабым периферическим воспалительным сигналам, что приводит к чрезмерной и пролонгированной воспалительной реакции в центральной нервной системе [14].

Активация микроглии сопровождается сдвигом в сторону провоспалительного фенотипа, который проявляется повышенной секрецией цитокинов, в частности IL-1β и TNF-α [14]. Эти медиаторы усиливают локальное воспаление в ткани мозга и оказывают токсическое влияние на нейроны. Дополнительно активированная микроглия начинает продуцировать активные формы кислорода и азота, что усиливает оксидативный стресс и повреждение клеточных структур [6].

Одним из наиболее уязвимых регионов при этом процессе является гиппокамп, который выполняет основную функцию памяти и обучения. Хроническая продукция провоспалительных медиаторов и оксидативных факторов приводит к нарушению синаптической пластичности, снижению эффективности передачи сигналов между нейронами и постепенному повреждению нейрональных сетей.

На молекулярном уровне активация микроглии реализуется через сигнальные пути NF-κB и MAPK, которые являются центральными регуляторами воспалительного ответа [6]. Их хроническая активация, в частности при периодонтите, приводит к поддержанию длительного воспалительного состояния в центральной нервной системе и нейродегенерации соответственно.

Наряду с нейровоспалением важнейшую роль в патогенезе нейродегенеративных изменений при хроническом периодонтите играет митохондриальная дисфункция. Митохондрии являются основным источником энергии в нейронах и обеспечивают поддержание высокой метаболической активности центральной нервной системы. Любые нарушения их функции быстро отражаются на жизнеспособности нейронов, поскольку нервная ткань обладает высокой энергетической зависимостью [9].

При воздействии хронических системных воспалительных факторов, характерных для длительно текущего периодонтита, наблюдается подавление ключевых регуляторов митохондриального биогенеза, включая PGC-1α и TFAM, что приводит к уменьшению количества функционально активных митохондрий и нарушению процессов их обновления [7]. Это сопровождается прогрессирующим снижением энергетического потенциала нейронов.

Одновременно отмечается нарушение работы дыхательной цепи митохондрий, что приводит к снижению эффективности окислительного фосфорилирования и уменьшению синтеза АТФ [1,9]. Энергетический дефицит особенно критичен для нейронов гиппокампа и корковых структур, которые имеют высокую метаболическую потребность.

Параллельно усиливается продукция активных форм кислорода, что

способствует развитию выраженного оксидативного стресса. В условиях хронического воспаления баланс между образованием и нейтрализацией свободных радикалов нарушается, что вызывает повреждение липидов клеточных мембран, денатурацию белков и фрагментацию ДНК нейронов. Одним из маркеров такого повреждения является повышение уровня 8-OHdG [14], отражающего степень окислительного повреждения генетического материала.

Совокупность митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса формирует порочный круг: энергетический дефицит усиливает уязвимость нейронов к повреждению, а накопление свободных радикалов дополнительно нарушает функцию митохондрий. В результате развивается прогрессирующая нейрональная дисфункция, которая рассматривается как одно из ключевых звеньев когнитивного снижения и нейродегенерации при хроническом периодонтите.

Ещё одним из патологических процессов, связывающих хронический периодонтит с нейродегенерацией, является нарушение метаболизма белков, участвующих в поддержании структурной и функциональной целостности нейронов. В первую очередь это касается накопления β-амилоида и патологических изменений тау-белка, которые рассматриваются как центральные элементы патогенеза болезнь Альцгеймера [10, 15].

Согласно экспериментальным данным, хроническая инфекция, вызванная Porphyromonas gingivalis, может влиять на амилоидный метаболизм несколькими взаимосвязанными путями. Во-первых, наблюдается увеличение продукции β-амилоида (Aβ) в нейрональных клетках. Во-вторых, хроническое воспаление ассоциируется со снижением активности ферментов, ответственных за деградацию β-амилоида [12]. К ним относятся неприлизин и инсулин-деградирующий фермент (IDE). Нарушение клиренса способствует накоплению Aβ в межклеточном пространстве мозга и формированию амилоидных агрегатов.

Показано, что воспалительные медиаторы и бактериальные факторы ведут к гиперфосфорилированию тау-белков, что нарушает их способность стабилизировать микротрубочки нейронов [2]. В результате формируются нейрофибриллярные изменения, характерные для нейродегенеративного процесса.

Особое значение в данном контексте имеют гингипаины — протеолитические ферменты P. gingivalis. Они способны напрямую расщеплять тау-белок, формируя фрагменты, обладающие повышенной склонностью к агрегации [5]. Эти фрагменты могут выступать в роли «затравки» для дальнейшего формирования патологических белковых агрегатов, усиливая нейродегенеративный процесс.

Дополнительным подтверждением роли оральной инфекции в патогенезе является обнаружение бактериальных компонентов и ферментов P. gingivalis в тканях головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера. Эти данные указывают на возможную способность патогенов или их молекулярных продуктов проникать в центральную нервную систему и участвовать в формировании белковой патологии.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования в целом подтверждают ассоциацию между хроническим периодонтитом и развитием когнитивных нарушений, включая деменцию.

В крупном популяционном исследовании Chen, Wu и Chang (2017) [2] было показано, что наличие хронического периодонтита связано с повышенным риском развития болезнь Альцгеймера. Авторы отметили, что пациенты с выраженными воспалительными изменениями пародонта демонстрировали более высокую частоту когнитивных нарушений по сравнению с контрольной группой. Работа Ide и соавт. (2016) [8]

продемонстрировала, что хронический периодонтит может ускорять когнитивное снижение у пациентов с уже диагностированной деменцией. Это указывает на возможную роль воспалительных процессов полости рта не только в инициации, но и в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний.

Исследование Kamer и соавт. (2015) [11] показало, что заболевания пародонта ассоциируются с увеличением амилоидной нагрузки в головном мозге у пожилых людей без выраженной деменции. Это наблюдение имеет особое значение, поскольку может отражать ранние этапы патогенеза нейродегенеративного процесса до клинической манифестации заболевания.

Экспериментальные данные также подтверждают данную гипотезу. В исследованиях Ilievski и соавт. (2018) [9] на животных моделях было показано, что хроническая оральная инфекция, вызванная периодонтопатогенами, приводит к развитию выраженного нейровоспаления и накоплению β-амилоида в структурах головного мозга. Эти изменения сопровождались когнитивными нарушениями и активацией микроглии.

В совокупности представленные данные указывают на наличие устойчивой ассоциации между хроническим периодонтитом и патологическими процессами, характерными для нейродегенерации. Однако для окончательного подтверждения причинно-следственной связи необходимы дальнейшие интервенционные исследования.

Терапевтические перспективы и профилактика.

Современные подходы к профилактике нейродегенеративных процессов при хроническом периодонтите включают несколько направлений.

a) Ежегодный скрининг (Таблица 2) для своевременного выявления не только нейродегенеративного заболевания, но его непосредственной причины [12].

Таблица 2

Биомаркеры нейродегенерации при хроническом периодонтите

Уровень	Биомаркеры	Клиническое значение
Слюна	miR-146a, miR-155, gingipains	Ранний скрининг воспаления
Кровь	IL-6, CRP, LBP, 8-OHdG	Системное воспаление и оксидативный стресс
Ликвор	sTREM2, p-tau, Aβ	Нейродегенерация и активация микроглии
Нейровизуализация	TSPO-PET, МРТ	Нейровоспаление и повреждение ГЭБ

b) Профессиональная санация полости рта и терапия периодонтита (SRP) позволяют снизить уровень системного воспаления и концентрацию циркулирующих цитокинов.

c) Использование омега-3 жирных кислот способствует синтезу резольвинов и разрешению воспаления. Антиоксиданты (NAC, ресвератрол) могут снижать оксидативный стресс и поддерживать митохондриальную функцию [13, 15].

d) Применение пробиотиков и коррекция кишечного микробиома рассматриваются как способ снижения системной эндотоксемии.

e) Перспективным направлением является ингибирование гингипаинов Atuzaginstat, однако клинические результаты остаются неоднозначными и требуют дальнейшего изучения.

Несмотря на значительный объём данных, связь между хроническим периодонтитом и нейродегенерацией не

может считаться полностью доказанной причинно-следственной.

Основные ограничения включают [13]:

- преобладание наблюдательных исследований;
- влияние сопутствующих заболеваний (диабет, атеросклероз);
- вариабельность микробиома у разных пациентов;
- отсутствие единых диагностических критериев тяжести периодонтита;
- сложность моделирования хронического процесса у человека.

Поэтому текущие данные позволяют говорить о периодонтите как о факторе риска, но не как о прямой причине нейродегенеративных заболеваний.

ВЫВОДЫ

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что хронический периодонтит следует рассматривать не только как локальное воспалительное заболевание полости рта, но и как значимый фактор системного воспалительного ответа, способный влиять на функционирование центральной нервной системы. Совокупность экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований указывает на участие оральных патогенов, прежде всего Porphyromonas gingivalis, в формировании ключевых патогенетических звеньев нейродегенерации, включая нарушение гематоэнцефалического барьера, активацию микроглии, усиление оксидативного стресса и изменение процессов амилоидогенеза.

В то же время существующие данные не позволяют однозначно установить причинно-следственную связь между хроническим периодонтитом и развитием нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера. Большинство исследований имеют наблюдательный характер и ограничены влиянием сопутствующих факторов. Тем не менее, рассматриваемая связь представляет высокий научный и клинический интерес, поскольку хронический периодонтит относится к потенциально модифицируемым состояниям. Это делает перспективным дальнейшее изучение орально-мозговой оси и разработку междисциплинарных подходов к профилактике когнитивного снижения у пожилых пациентов.

Список литературы доступен по QR-коду:

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Попова Ольга Анатольевна
– ФБГОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
– студент лечебного факультета №1,
– Телефон: +7 (949) 428-64-68
– E-mail: wildest.lynx2713@gmail.com

Скоробогатый Руслан Владиславович
– ФБГОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
– ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии
– E-mail: skorobogatyy2022@bk.ru

Гончаренко Андрей Николаевич
– ФБГОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
– студент лечебного факультета №1
– Телефон: +79493738790
– E-mail: andrewruxa@mail.ru

Чичкан Анастасия Сергеевна
– ФБГОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Минздрава России, Донецк
– студентка 6 курса, 1 лечебный факультет
– E-mail: nastya.chichkkkan13@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Banks, W. A., Gray, A. M., Erickson, M. A., Salameh, T. S., Damodarasamy, M., Sheibani, N., ... & Reed, M. J. (2015). Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: Roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. Journal of Neuroinflammation, 12, 223. https://doi.org/10.1186/s12974-015-0434-1

2. Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Science Advances, 5(1), eaau3333. https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333

3. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nature Reviews Endocrinology, 14(10), 576–590. https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4

4. Haditsch, U., Roth, T., Rodriguez, L., Hancock, S., Cecere, T., Nguyen, M., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Alzheimer's disease-like neurodegeneration in Porphyromonas gingivalis infected neurons with persistent expression of active gingipains. Journal of Alzheimer's Disease, 75(4), 1361–1376. https://doi.org/10.3233/JAD-200393

5. Ilievski, V., Zuchowska, P. K., Green, S. J., Toth, P. T., Ragozzino, M. E., Le, K., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. PLoS ONE, 13(10), e0204941. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204941

6. Kamer, A. R., Pirraglia, E., Tsui, W., Rusinek, H., Vallabhajosula, S., Mosconi, L., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. Neurobiology of Aging, 36(2), 627-633. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038

7. Sabbagh, M. N., & Decourt, B. (2022). COR388 (atuzaginstat): An investigational gingipain inhibitor for the treatment of Alzheimer disease. Expert Opinion on Investigational Drugs, 31(10), 987–993. https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2117605

8. Chen, C. K., Wu, Y. T., & Chang, Y. C. (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. Alzheimer's Research & Therapy, 9(1), 56. https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6

9. Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. The Journals of Gerontology: Series A, 69(Suppl_1), S4–S9. https://doi.org/10.1093/gerona/glu057

10. Furutama, D., Matsuda, S., Yamawaki, Y., Hatano, S., Okanobu, A., Memida, T., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). IL-6 induced by periodontal inflammation causes neuroinflammation and disrupts the blood-brain barrier. Brain Sciences, 10(10), 679. https://doi.org/10.3390/brainsci10100679

11. Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. PLoS ONE, 11(3), e0151081. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081

12. Ishida, N., Ishihara, Y., Ishida, K., Tada, H., Funaki-Kato, Y., Hagiwara, M., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. npj Aging and Mechanisms of Disease, 3, 15. https://doi.org/10.1038/s41514-017-0015-x

13. Pritchard, A. B., Fabian, Z., Lawrence, C. L., Morton, G., Crean, S., & Alder, J. E. (2022). An investigation into the effects of outer membrane vesicles and lipopolysaccharide of Porphyromonas gingivalis on blood-brain barrier integrity, permeability, and disruption of scaffolding proteins in a human in vitro model. Journal of Alzheimer's Disease, 86(1), 343–364. https://doi.org/10.3233/JAD-215054

14. Zhang, J., Yu, C., Zhang, X., Chen, H., Dong, J., Lu, W., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. Journal of Neuroinflammation, 15(1), 37. https://doi.org/10.1186/s12974-017-1052-x

15. Колесников, А. Н. Гипохолестеринемия при критических состояниях / А. Н. Колесников, Е. И. Гридасова, В. А. Гридасов и др. // Военная и тактическая медицина. Медицина неотложных состояний. – 2025. – № 1 (16). – С. 39-56. doi: 10.55359/2782-3296.2025.89.48.004

REFERENCES

1. Banks, W. A., Gray, A. M., Erickson, M. A., Salameh, T. S., Damodarasamy, M., Sheibani, N., ... & Reed, M. J. (2015). Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: Roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. Journal of Neuroinflammation, 12, 223. https://doi.org/10.1186/s12974-015-0434-1

2. Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Science Advances, 5(1), eaau3333. https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333

3. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nature Reviews Endocrinology, 14(10), 576–590. https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4

4. Haditsch, U., Roth, T., Rodriguez, L., Hancock, S., Cecere, T., Nguyen, M., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). Alzheimer's disease-like neurodegeneration in Porphyromonas gingivalis infected neurons with persistent expression of active gingipains. Journal of Alzheimer's Disease, 75(4), 1361–1376. https://doi.org/10.3233/JAD-200393

5. Ilievski, V., Zuchowska, P. K., Green, S. J., Toth, P. T., Ragozzino, M. E., Le, K., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. PLoS ONE, 13(10), e0204941. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204941

6. Kamer, A. R., Pirraglia, E., Tsui, W., Rusinek, H., Vallabhajosula, S., Mosconi, L., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. Neurobiology of Aging, 36(2), 627-633. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038

7. Sabbagh, M. N., & Decourt, B. (2022). COR388 (atuzaginstat): An investigational gingipain inhibitor for the treatment of Alzheimer disease. Expert Opinion on Investigational Drugs, 31(10), 987–993. https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2117605

8. Chen, C. K., Wu, Y. T., & Chang, Y. C. (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. Alzheimer's Research & Therapy, 9(1), 56. https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6

9. Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. The Journals of Gerontology: Series A, 69(Suppl_1), S4–S9. https://doi.org/10.1093/gerona/glu057

10. Furutama, D., Matsuda, S., Yamawaki, Y., Hatano, S., Okanobu, A., Memida, T., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). IL-6 induced by periodontal inflammation causes neuroinflammation and disrupts the blood-brain barrier. Brain Sciences, 10(10),679. https://doi.org/10.3390/brainsci 10100679

11. Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. PLoS ONE, 11(3), e0151081. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081

12. Ishida, N., Ishihara, Y., Ishida, K., Tada, H., Funaki-Kato, Y., Hagiwara, M., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. npj Aging and Mechanisms of Disease, 3, 15. https://doi.org/10.1038/s41514-017-0015-x

13. Pritchard, A. B., Fabian, Z., Lawrence, C. L., Morton, G., Crean, S., & Alder, J. E. (2022). An investigation into the effects of outer membrane vesicles and lipopolysaccharide of Porphyromonas gingivalis on blood-brain barrier integrity, permeability, and disruption of scaffolding proteins in a human in vitro model. Journal of Alzheimer's Disease, 86(1), 343–364. https://doi.org/10.3233/JAD-215054

14. Zhang, J., Yu, C., Zhang, X., Chen, H., Dong, J., Lu, W., ... & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2018). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. Journal of Neuroinflammation, 15(1), 37. https://doi.org/10.1186/s12974-017-1052-x

15. Kolesnikov, A. N., Gridasova, E. I., Gridasov, V. A., et al. (2025). Hypocholesterolemia in critical conditions. Military and Tactical Medicine. Emergency Medicine, (1), 39–56. doi: 10.55359/2782-3296.2025.89.48.004