ВРЪЗКА НА ПАРОДОНТАЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ С ОБЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И СЪСТОЯНИЯ

Т. Болярова

Катедра по пародонтология, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – София

RELATIONSHIP OF PERIODONTAL DISEASES WITH THE GENERAL DISEASES AND CONDITIONS

T. Bolyarova

Department of Periodontology, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia

Резюме. *Пародонтитът е хронична инфекция, която засяга периодонциума, има за резултат прогресивна загуба на аташман и кост. Връзките между пародонтита и атеросклерозата, сърдечно-съдовите, мозъчносъдовите болести, усложненията на бременността, диабета са биологично достоверни и епидемиологично доказани. Пародонтитът се счита за допринасящ (благоприятстващ) фактор за много системни състояния и заболявания, тъй като се определя като дълготраен източник за разпространение на патогенни микроорганизми и възпалителни медиатори, които са фактори в патогенезата на много други заболявания. Това потвърждава нуждата от профилактика и лечение на пародонталните заболявания като условие за превенция и контрол на редица общи заболявания и състояния.*

Ключови думи: *хроничен пародонтит, сърдечносъдови заболявания, преждевременно раждане, диабет*

Summary. *Periodontitis is a chronic inflammatory disease affecting periodontium and leading to progressive loss of attachment and bone. The links between periodontitis and atherosclerosis, cardiovascular, cerebrovascular diseases, pregnancy complications, diabetes are biologically reliable and epidemiologically proven. Periodontitis is considered to be contributing factor for many systemic conditions and diseases, as it is defined as lasting source of spread of pathogenic microorganisms and inflammatory mediators that are factors in pathogenesis of a large number of other diseases. This confirms the need for prophylaxis and treatment of periodontal disease as a condition for prevention and control of a number of common diseases and conditions.*

Key words: *chronic periodontitis, cardiovascular diseases, premature birth, diabetes*

Пародонталните заболявания са едни от най-разпространените сред хората – между 6 и 50% при различните популации [19]. Пародонтитът е хронична инфекция, която засяга периодонциума, има за резултат прогресивна загуба на аташман и кост [4] и може да доведе до загуба на зъби. Съвременната концепция за причината за пародонтита е, че той е комплексно и мултифакторно заболяване. Главен етиологичен фактор за хроничния пародонтит е бактериалният биофилм, но в патогенезата на заболяването съществено значение имат и генетичните фактори и факторите на средата – системни заболявания, стрес, тютюнопушене и др. [47]. Днес се знае, че бактериалният биофилм е достатъчен да предизвика гингивално възпаление, но прогресията на заболяването в пародонтит зависи от отговора на организма, за който основно значение имат генетичните фактори и факторите на средата.

Активиране на възпалителен и имунен отговор от фактори на пародонталните патогени

Бактериите имат способността да предизвикат и поддържат възпалителен отговор от страна на макроорганизма чрез своите вирулентни фактори. Един от основните вирулентни фактори на микроорганизмите са липополизахаридите (LPS) – компонент от външната клетъчна стена на Грам-отрицателните бактерии, които имат способността да предизвикат отговор на вродения имунитет при животните. LPS от различните пародонтопатогенни бактерии индуцират производство на различни количества цитокини, например тези от P. gingivalis предизвикват много високи нива на цитокини в сравнение с другите микроорганизми, свързани с пародонтит. Имунната система на животните разпознава липополизахаридите чрез рецептори на макроорганизма (pattern recognition receptors – PRRs), част от които са Tool-like receptors (TLR). LPS активират макрофагите, ендотелните клетки и фибробласти за производство на цитокини (провъзпалителни медиатори) и начало на възпалителен процес. Диференцират се имунни клетки (дендритни клетки) за развитие на ефективен имунен отговор срещу патогените [14, 15, 49]. Организмът отговаря на предизвикателството на LPS с индивидуално различна интензивност на имунните реакции.

Микроорганизмите произвеждат и мастни киселини с къса верига, които влияят на секрецията на цитокини и стимулират възпалителния отговор, когато са изложени на провъзпалителни стимули – LPS, interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor alpha (TNF-α) [43, 49].

Произведените от бактериите протеази са ензими, които главно разрушават структурните протеини на пародонта – колаген, еластин, фибронектин, но произведените от *Porphyromonas gingivalis* цистеин протеинази (гингипаини) се включват и в патогенезата на пародонтита. Те могат да стимулират цитокиновата секреция от моноцити и епителни клетки чрез стимулиране на протеаза-активирани рецептори (PARs) [37, 49, 61].

Фимбриите на бактериалните клетки са елемент за прикрепване, но някои от тях имат способността да стимулират имунния отговор. Фимбриите на *P. gingivalis* стимулират секрецията на IL-6 [45] и стимулират nuclear factor (NF)-κβ и IL-8 в гингивални епителни клетъчни линии чрез TLR-2 [5], стимулират секрецията на IL-6, IL-8 и TNF-α от моноцитите и епителните клетки [20]. Имат способността да взаимодействат с комплементния рецептор – 3 (CR-3) за активиране на интрацелуларни сигнални пътища, които инхибират продукцията на IL-12, отговорен за активирането на цитотоксични Т-клетки и убиването на инфектираните с *Porphyromonas gingivalis* клетки на организма [25, 49].

Има съобщения, че дезоксирибонуклеиновата киселина от *P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans,* и *Peptostreptococcus micros* стимулира макрофагите и гингивалните фибробласти за продукция на TNF-α и IL-6 по дозовозависим начин, така че тя не е единствено информация, която е възможно да бъде обменена между бактериалните клетки и да промени тяхната резистентност, но и фактор за стимулация на имунитета и участващ в патогенезата на пародонтита [44, 49].

Инвазията на някои пародонтални патогени в клетки на организма се счита за един от най-важните им вирулентни фактори. Има доказателства за инвазия на *P. gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* в гингивални епителни клетки [2, 8, 12, 21], гингивални фибробласти [28] и ендотелни клетки от човешка умбиликална вена [17], както и че има способност за трансмисия между различни клетъчни типове, чрез което се размножава и увеличава количеството си [32]. Локализацията на бактериите в тъканите осигурява не само присъствието им в пародонталния джоб, но и позиция, от която те освобождават токсични молекули и ензими към клетките на макроорганизма, и начин за проникване в кръвоносната система на организма и разпространението им до далечни органи.

Възпалителните и имунните процеси, които се предизвикват от персистирането на бактериалната инфекция, са защитни по своята същност. Микроорганизмите привличат чрез химиотаксисни продукти клетки на възпалението, главно полиморфонуклеари, от кръвната циркулация към гингивалния сулкус, чиято основна функция е фагоцитоза на бактериите. Заедно с това клетките на възпалението отделят и проинфламаторни цитокини – IL-1β, TNF-α и матриксметалопротеинази – ензими, водещи до деструкция на протеини на съединителната тъкан. Клинично се изявява хроничното възпаление на гингивата – gingivitis chronica, която при пациенти, които не са предразположени към пародонтит може да персистира. Този отговор е защитен по отношение на контрола на бактериалната инфекция. При пациенти, които са предразположени към пародонтит, възпалението се разпростира апикално и латерално, като включва в дълбочина съединителна тъкан и кост. Възпалителният процес се превърща в деструктивен, като в процесите от патогенезата активно се включват моноцити и лимфоцити. Тези моноцити се активират от бактериалните липополизахариди за производство на високи нива на PGE2, IL-1β, TNF-α и матриксметалопротеинази [48]. Цитокините (интерлевкини и TNF-α) се свързват с фибробластите, които се стимулират за производство на допълнителни количества PGE2, IL, TNF-α, MMPs. Концентрацията на тези възпалителни медиатори и ензими става патологично висока. В резултат от деструкцията на колагена под действието на MMPs се нарушава нормалната анатомия и се разрушава пародонталният лигамент. От високите нива на PG, IL, TNF-α в тъканите се активират остеокластите, които разграждат алвеоларната кост. Заедно с това се увеличават нивата на антиинфламаторни или протективни медиатори като цитокините IL-4, IL-10, IL-1ra (IL-1 receptor antagonist), тъканни инхибитори на матриксметалопротеиназите (TIMPs). При здраве антиинфламаторните медиатори балансират с инфламаторните медиатори и контролират тъканната деструкция. Ако се наруши балансът за сметка на увеличаване количеството на проинфламаторните и деструктивните медиатори и ниски нива на антиинфламаторни медиатори, е налице тъканна деструкция, загуба на пародонтална съединителна тъкан и загуба на кост [47]. Тези процеси означават, че отговорът на организма е главна причина за деструкцията на тъканите, водеща до клиничните и рентгенографските симптоми на пародонтит. При хората, които развиват пародонтит, тези възпалителни медиатори и микроорганизми от пародонталния джоб навлизат в кръвната циркулация и стимулират черния дроб за производство на протеини на острата фаза – главно С-реактивен протеин [64], но и фибриноген, хаптоглобин, които са биомаркери на системния възпалителен отговор [18, 34, 35, 36, 53].

Влияние на пародонтита върху системни заболявания и състояния

През последните две десетилетия се откри нова област на пародонтални изследвания, наричана “пародонтална медицина”, изучаваща връзката между пародонталните заболявания и системни заболявания.

Връзките между пародонтита и атеросклерозата, сърдечно-съдовите, мозъчносъдовите болести, усложненията на бременността, диабета са биологично достоверни и епидемиологично доказани. Въпреки че точните биологични механизми на тези връзки не са ясни, пародонтитът се счита за допринасящ (благоприятстващ) фактор за много системни състояния и заболявания. Това определя новото мислене за важността на пародонталните заболявания в постигането на общо здраве.

На работна среща на Европейската федерация по пародонтология (ЕФП) и Американската академия по пародонтология (ААР) в Сеговия, Испания, през 2013 г. са обсъдени потенциалните механизми, които могат да играят роля във връзката между пародонтита и системните заболявания и състояния. Като основни механизми в тези взаимодействия се разглеждат метастатичната инфекция, възпалението и възпалителното увреждане и адаптивният имунитет. Обсъжда се потенциалната роля на всеки от тях поотделно и на всички тях общо на основата на експериментални, in vitro изследвания и изследвания на хора [59, 62].

ЕФП/ААР стартират международна кампания за по-голяма информираност на медицински и стоматологични общности в тази област и призовават за по-нататъшни проучвания.

Оценката на възпалението в тъканите на пародонта е важна, за да се отрази системното му влияние. За определяне на тежестта на пародонталното заболяване и следователно на риска от системна експозиция, клиничните изследвания използват основно клинични параметри като дълбочина на джоба при сондиране, загуба на аташман, кървене при сондиране. Резултатите от тези изследвания невинаги си съответстват, което показва, че тези параметри поотделно не могат да отразят възпалението на ниво гингива [38]. Това дава основание за създаване на нов индекс, който включва изброените параметри, но и изчислява повърхността на възпалените тъкани на пародонта (periodontal inflamed surface area, PISA), която може да отрази степента на системна експозиция на възпалението, предизвикана от пародонталното заболяване [42]. Все повече са доказателствата, че увеличените нива на маркери на системното възпаление се свързват с увеличен риск от системни заболявания [38].

Пародонтални и сърдечно-съдови заболявания

Множество клинични и епидемиологични изследвания подкрепят наличието на връзка и по-висок риск от развитието на сърдечно-съдови заболявания при пародонтит [6, 29, 33, 54]. В проучване с 61 пациенти с хроничен пародонтит, ние открихме положителна зависимост между тежестта на пародонтита и проявлението на коронарна болест на сърцето [1]. Като един от основните механизми на въздействие се обсъжда директното включване на бактериите от пародонталната инфекция в процесите на атерогенеза и тромбоза. Много изследвания внушават, че бактериите, асоциирани с формирането на атероматозна плака, имат орален произход [22, 26, 31, 58]. Авторите предполагат, че оралните микроорганизми, включително пародонталните патогени, навлизат в кръвния поток по време на преходна бактериемия и имат роля в развитието и прогресирането на атеросклеротичната лезия, водеща до сърдечно-съдови заболявания.

В проучване на V. Haraszthy и сътр. (2000 г.) 80% от материалите, добити чрез ендартеректомия, са позитивни на PCR за наличието на микроорганизми. Последваща хибридизация на бактериални 16S рДНК с видово специфични олигонуклеотиди показва, че 44% от атеромите са положителни за най-малко един от прицелните периодонтални патогени – *B. forsythus, P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, P. intermedia*. С голяма доказателствена стойност са и откритите на сканираща електронна микроскопия бактериални видове на изследвани васкуларни биопсии на пациенти със съдови заболявания. При една от биопсиите, изследване с видово специфичен праймер установява *P. gingivalis* [3].

В наше микробиологично изследване за първи път в България е амплифициран генен фрагмент, кодиращ 16S рРНК, специфична за *Porphyromonas gingivalis.* В това проучване *P. gingivalis* е открит в 2 от 10 тествани атероматозни плаки от коронарни съдове – факт, който подкрепя хипотезата на прякото участие на този микроорганизъм в патогенезата на атеросклерозата [9]. Налице е тенденция за по-честото изолиране на *P. gingivalis* от пародонтални джобове на пациенти с нестабилна ангина пекторис в сравнение с тези на здрави индивиди и пациенти със стабилна ангина пекторис, което подкрепя твърдението, че пародонталният патоген *P. gingivalis* е възможен рисков фактор в причиняването на остър коронарен синдром, включително инфаркт на миокарда [9].

Друг важен и обсъждан механизъм на въздействие е включването на възпалителни медиатори, увеличени в резултат от пародонталното заболяване, в процесите на атерогенеза и тромбоза [7, 30]. IL-6 е важен провъзпалителен цитокин, включен в регулацията на отговора на организма на тъканното увреждане и инфекция. Приема се, че той стимулира продукцията на CRP [16]. Тъй като увеличени плазмени нива на IL-6 се свързват с нестабилна ангина пекторис и сърдечно-съдови заболявания, IL-6 се приема за медиатор, увеличаващ сърдечно-съдовия риск [39, 50].

Изследвания показват, че серумното ниво на TNF-α се увеличава значително при индивиди, които са преживели миокарден инфаркт, в сравнение с контролни лица без миокарден инфаркт и увеличава риска от последващи коронарни инциденти [52]. Един от факторите, за който има доказателства, че като биомаркер е независим предиктор на сърдечно-съдови инциденти, е С-реактивният протеин (високоспецифичен С-реактивен протеин – hsCRP [38, 55]. Статистически значимо по-високо ниво на hsCRP в кръвна плазма предсказва риск от миокарден инфаркт или инсулт в бъдеще при общо здрави асимптоматични лица [51]. Има твърдения, че CRP не само участва в развитието на атероматозната лезия на всеки стадий от формирането ѝ чрез процесите на активиране на комплемента, апоптоза, активиране на ендотелните клетки, моноцитно привличане, липидна акумулация, но участва и в процеса на увреждане на плаката и образуването на тромби [23, 46, 57].

Съществува и автоимунна концепция за атеросклерозата, според която в началото атеросклерозата се дължи на автоимунна реакция срещу артериални ендотелни клетки, експресиращи heat shock protein 60 (HSP60) и адхезионни молекули, когато те са повлияни от класически за атеросклероза рискови фактори [24, 63].

Преждевременно раждане и раждане на деца с ниско тегло са усложнения на бременността, които се свързват с инфекция. Обсъжда се възможността пародонталната инфекция да е една от инфекциите на майката, които неблагоприятно влияят на раждането [40]. И тук основните механизми са метастатична инфекция и системните фактори на възпалението. Установено е, че майките, които раждат преждевременно, имат статистически значимо по-високи нива на *Bacteroides forsythus* и *Campylobacter rectus* в субгингивална плака [41]. Според експериментално изследване инфекцията с *P. gingivalis* при бременни хамстери води до неблагоприятни ефекти, включително освобождаването в по-големи количества на проинфламаторни медиатори (PGE2 и TNF-alpha) в амниотичната течност [13]. Установено е, че увеличените нива на CRP в ранна бременост се свързват с увеличен риск от преждевременно раждане [27].

В съответствие с концепцията, че инфекцията се свързва с влошен метаболитен контрол на диабета, може да се счита, че пародонталната инфекция влошава общото заболяване диабет. Пародонталната инфекция и нейният възпалителен отговор имат за резултат увеличаване нивата на кръвната захар при здравите лица, както и при тези с предиабет и с диабет тип 2. Тя води до влошаване на метаболитния контрол при пациентите с диабет и до манифестирането на диабет при пациентите с предиабет, и развитието на предиабет при общо здрави лица. Заедно с това пародонталната инфекция води до увеличен риск от усложнения на диабета [10]. При пациентите с дългопротичащ диабет, нивата на CRP в плазмата са значително по-високи [60]. Установено е, че възпалителният процес има по-изразен ефект върху развитието на усложненията на диабет тип 1. При пациенти с диабет тип 1 се откриват сравнително по-тежки микроваскуларни увреждания в сравнение с контролната група. Тези микроваскуларни увреждания са в корелация с биохимични маркери на възпалението и ендотелната дисфункция – увеличени нива на разтворими адхезионни молекули (sVCAM), sE-selectin освобождаването на супероксидния анион (O_2-) [11]. При диабет тип 2 възпалителният процес е по-тясно свързан с развитието на заболяването. Това се свързва с индуциране на инсулинова резистентност, предизвикана от множество провъзпалителни фактори и протеини на острата фаза – TNF-α, IL-6, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) и SAA (serum amyloid A) ([56] по [38]).

Заключение

Точните биологични механизми на въздействие на пародонталните заболявания върху общите заболявания и състояния ще продължат да бъдат изследвани и в бъдеще чрез контролирани експериментални и клинични модели.

На основата на съществуващи доказателства, пародонталните заболявания са определени като източник за разпространение на патогенни микроорганизми и възпалителни медиатори, които са фактори в патогенезата на много други заболявания. Това потвърждава нуждата от профилактика и лечение на пародонталните заболявания, като условие за превенция и контрол на редица общи заболявания и състояния.

Библиография

1. Болярова-Конова, Т., Г. Мичева, Б. Първанов, Д. Трендафилова-Лазарова, А. Димитрова-Карамфилова, Б. Баев, Г. Начев. Някои маркери на възпалението в периферна кръв при пациенти с хроничен пародонтит и връзката им с коронарната болест на сърцето. – Сърдечно-съдови заболявания, 2014, № 1, 3-9.

2. Andrian, E., D. Grenier et M. Rouabhia. In vitro models of tissue penetration and destruction by Porphyromonas gingivalis. – Infect. Immun., **72**, 2004, № 8, 4689-4698.

3. Armingohar, Z. et al. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. – J. Oral. Microbiol., **15**, 2014, № 6.

4. Armitage, G. Development of a classification system for perio-dontal diseases and conditions. – Ann. Periodontol., **4**, 1999, № 1, 1-6.

5. Asai, Y. et al. Bacterial fimbriae and their peptides activate human gingival epithelial cells through Toll-like receptor 2. – Infect. Immun., **69**, 2001, 7387-7395.

6. Bahekar, A. et al. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. – Am. Heart J., **154**, 2007, № 5, 830-837.

7. Beck, J. et S. Offenbacher. Oral health and systemic disease: periodontitis and cardiovascular disease. – J. Dent Educ., **62**, 1998, № 10, 859-870.

8. Belton, C. et al. Fluorescence image analysis of the asso-ciation between Porphyromonas gingivalis and gingival epithelial cells. – Cell Microbiol., **1**, 1999, № 3, 215-223.

9. Bolyarova, T., M. Marina, V. Tolchkov, B. Baev. P. gingivalis Isolation from Subgingival Dental Plaque and Atheromatous Plaque among Patients with Chronic Periodontitis, with or without Coronary Heart Disease. – Comptes rendus del Academie Bulgare des Sciences, **67**, 2014, № 9, 1295-1301.

10. Borgnakke, W. Chapter 6. Hyperglycemia/diabetes mellitus and periodontal infection adversely affect each other. In: Genco RJ, Williams RC, editors. Periodontal disease and overall health: A clinician's guide. 2nd edition. Copyright (C) 2014 by the Colgate-Palmolive Company.

11. Cheung, A. Correlation of microvascular abnormalities and endothelial dysfunction in Type-1 Diabetes Mellitus (T1DM): a real-time intravital microscopy study. – Clin. Hemorheol. Microcirc., **42**, 2009, № 4, 285-295.

12. Christersson, L. et al. Tissue localization of Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontitis. I. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies. – J. Periodontol., **58**, 1987, 529-539.

13. Collins, J. et al. Effects of a P. gingivalis infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. – Infect. Immun., **62**, 1994, № 10, 4356-4361.

14. Darveau, R. et al. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide contains multiple lipid A species that functionally interact with both toll-like receptors 2 and 4. – Infect. Immun., **72**, 2004, 5041-5051.

15. Darveau, R. Innate immunity and homeostasis in the periodontium.In Henderson B, Curtis MA, Seymour R, et al, editors: Periodontal medicine and systems biology, Oxford, UK, 2009, Wiley-Blackwell, 263-277.

16. Dasanayake, A. et al. C-reactive protein levels are elevated in patients with periodontitis and their CRP levels may go down after periodontal therapy. – J. Evid. Based. Dent. Pract., **9**, 2009, 1, 21-22.

17. Deng, H. et al. Invasion of four common periodontal pathogens into vascular endothelial cells in vitro. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi., **45**, 2010, 4, 203-206.

18. Ebersole, J. et al. Periodontitis in humans and non-human primates: oral-systemic linkage inducing acute phase proteins. – Ann. Periodontol., **7**, 2002, № 1, 102-111.

19. Eke, P. et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. – J. Periodontol., **86**, 2015, № 5, 611-622.

20. Eskan, M., Hajishengallis G., Kinane D. Differential activation of human gingival epithelial cells and monocytes by Porphyromonas gingivalis fimbriae. – Infect. Immun., **75**, 2007, 892-898.

21. Fives-Taylor, P., Meyer D., Mintz K. Virulence factors of the periodontopathogen. Actinobacillus actinomycetemcomitans. – J. Periodontol., **67**, 1996, 291-297.

22. Gaetti-Jardim, E. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. – J. Med. Microbiol., **58**, 2009, (Pt 12), 1568-1575.

23. Grad, E. C-reactive protein and atherothrombosis: Cause or effect? – Blood Rev., **27**, 2013, № 1, 23-29.

24. Grundtman, C. et G. Wick. The autoimmune concept of atherosclerosis. – Curr. Opin. Lipidol., **22**, 2011, № 5, 327-334.

25. Hajishengallis, G. et al. Complement receptor 3 blockade promotes IL-12-mediated clearance of Porphyromonas gingivalis and negates its virulence in vivo. – J. Immunol., **179**, 2007, 2359-2367.

26. Haraszthy, V. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. – J. Periodontol., **71**, 2000, № 10, 1554-1560.

27. Horton, A. Periodontal disease early in pregnancy is associated with maternal systemic inflammation among African American women. – J. Periodontol., **79**, 2008, № 7, 1127-1132.

28. Irshad, M. et al. In vitro invasion and survival of Porphyromonas gingivalis in gingival fibroblasts; role of the capsule. – Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)., **60**, 2012, № 6, 469-476.

29. Janket, S. et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. – Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., **95**, 2003, № 5, 559-569.

30. Kinane, D. Periodontal diseases' contributions to cardiovascular disease: an overview of potential mechanisms. Review. – Ann. Periodontol., **3**, 1998, № 1, 142-150.

31. Kozarov, E. et al. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis. – Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., **25**, 2005, № 3, e17-8.

32. Li, L. et al. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of Porphyromonas gingivalis. – BMC Microbiol., **6**, 2008, № 8, 26.

33. Lockhart, P. et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. – Circulation., 2012, 22, 125, (20), 2520-2544.

34. Loos, B., J. Hunter et A. Varoufaki. Level of C-reactive protein in periodontitis patients and healthy controls. – J. Dent. Res., **77**, 1988, (special issue), 666.

35. Loos, B. et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. – J. Periodontol., **71**, 2000, № 10, 1528-1534.

36. Loos, B. G. Systemic markers of inflammation in periodontitis. – J. Periodontol., **76**, 2005, (11 Suppl.), 2106-2115.

37. Lourbakos, A. et al. Arginine-specific protease from Porphyromonas gingivalis activates protease-activated receptors on human oral epithelial cells and induces interleukin-6 secretion. – Infect. Immun., **69**, 2001, 5121-5130.

38. Madianos, P., Y. Bobetsis, et T. Van Dyke. Infection and Inflammation. Chapter 3 in «Periodontal Disease and Overall Health: A Clinician's Guide». Editors: R.J. Genco and R.C. Williams. Second Edition. Copyright © 2014 by the Colgate-Palmolive Company.

39. McCarty, M. Interleukin-6 as a central mediator of cardio-vascular risk associated with chronic inflammation, smoking, dia-betes, and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol and pentoxifylline. – Med. Hypotheses., **52**, 1999, № 5, 465-477.

40. McGregor, J. et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. – Am. J. Obstet. Gynecol., **170**, 1994, № 4, 1048-1059.

41. Mitchell-Lewis, D. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. – Eur. J. Oral. Sci., **109**, 2001, № 1, 34-39.

42. Nesse, W. et al. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. – J. Clin. Periodontol., **35**, 2008, № 8, 668-673.

43. Niederman, R., J. Zhang et S. Kashket. Short-chain carboxylic-acid-stimulated, PMN-mediated gingival inflammation. – Crit. Rev. Oral. Biol. Med., **8**, 1997, 269-290.

44. Nonnenmacher, C. et al. DNA from periodontopathogenic bacteria is immunostimulatory for mouse and human immune cells. – Infect. Immun., **71**, 2003, 850-856.

45. Ogawa, T. et H. Uchida. A peptide, ALTTE, within the fimbrial subunit protein from Porphyromonas gingivalis, induces production of interleukin 6, gene expression and protein phosphorylation in human peripheral blood mononuclear cells. – FEMS Immunol. Med. Microbiol., **11**, 1995, 197-205.

46. Paffen, E. et M. DeMaat. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? – Cardiovasc. Res., **71**, 2006, № 1, 30-39.

47. Page, R. et K. Kornman. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. – Periodontology, 2000, 1997, 14, 9-11.

48. Page, R. et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. – Periodontology, **14**, 2000, 112-143.

49. Preshaw, P. Periodontal Pathogenesis. – In: Carranza,s Clinical Periodontology, Twelfth Edition, 2015, Section III: Etiology of Periodontal Diseases.

50. Ridker, P. P. Libby. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. – In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds), Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Chapter 39, 8th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, 2007.

51. Ridker, P. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. – N Engl J Med., **336**, 1997, 3, № 14, 973-979.

52. Ridker, P. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. – Circulation, **1001**, 2000 9, № 18, 2149-2153.

53. Sahingur, S. et al. Association of increased levels of fibrinogen and the – 455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronicperiodontitis. – J. Periodontol., **74**, 2003, № 3, 329-337.

54. Scannapieco, F., R. Bush et S. Paju. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. – Ann. Periodontol., **8**, 2003, № 1, 38-53.

55. Shah, S. C-reactive protein: a novel marker of cardiovascular risk. – Cardiol. Rev., **11**, 2003, № 4, 169-179.

56. Shoelson, S., J. Lee et A. Goldfine. Inflammation and insulin resistance. – J. Clin. Invest., **116**, 2006, 1793-1801.

57. Slevin, M. A role for monomeric C-reactive protein in regulation of angiogenesis, endothelial cell inflammation and thrombus formation in cardiovascular/cerebrovascular disease? – Histol. Histopathol., **24**, 2009, № 11, 1473-1478.

58. Stelzel, M. et al. Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR. – J. Periodontol., **73**, 2002, № 8, 868-870.

59. Tonetti, M, Van Dyke T. Working group 1 of the joint EFP / AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAPWorkshop on Periodontitis and Systemic Diseases. – J. Periodontol., **84**, 2013, (4 Suppl.), S24-9.

60. Treszl, A. et al. Elevated C-reactive protein levels do not correspond to autoimmunity in type 1 diabetes. – Diabetes Care, **27**, 2004, 2769-2770.

61. Uehara, A. et al. Gingipains from Porphyromonas gingivalis synergistically induce the production of proinflammatory cytokines through protease-activated receptors with Toll-like receptor and NOD1/2 ligands in human monocytic cells. – Cell Microbiol., **10**, 2008, 1181-1189.

62. Van Dyke, T., van Winkelhoff A. Infection and inflammatory mechanisms. – J. Periodontol., **84**, 2013, (4 Suppl.), S1-7.

63. Wick, G., Kleindienst R., Dietrich H., Xu Q. Is atherosclerosis an autoimmune disease? – Trends Food Sci. Technol., **3**, 1992, 114-119.

64. Winning, L. et al. The association between subgingival periodontal pathogens and systemic inflammation. – J. Clin. Periodontol., **42**, 2015, № 9, 799-806.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Доц. д-р Теодора Болярова, дм
Катедра по пародонтология
Факултет по дентална медицина
Медицински университет
ул. „Св. Георги Софийски" № 1
1431 София
e-mail: t_bolyarova@abv.bg