

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПАРОДОНТИТОМ, ПНЕВМОНИЕЙ И COVID-19

THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTITIS, PNEUMONIA AND COVID-19

K. Yakupova
R. Yakupova
A. Malikhova
P. Khafizova
E. Sultanova
I. Asfandiyyarova

Summary. Periodontitis is an irreversible chronic inflammatory disease of the supporting apparatus of the tooth, including the alveolar bone, gum and periodontal ligament. The pathogenesis of periodontitis is characterized by a violation of the interaction of the host and opportunistic microorganisms, which leads to the proliferation of periodontal pathogens, in particular *orphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia*, with subsequent destruction of periodontal tissue. The incidence of chronic periodontal tissue diseases in the adult population has reached 98 %. Oral pathogens, including periodontal pathogenic bacteria, can enter the lungs by aspiration. Since the beginning of the pandemic, there have been suggestions that periodontitis also has a direct connection with COVID-19. A large amount of evidence has demonstrated that the oral cavity is a source of pathogens that can spread hematogenically. Over the past year, there has been increasing evidence that several areas of the oral cavity, including periodontal pockets, can contain and reproduce SARS-CoV-2, which requires additional research to clarify the relationship between periodontitis and COVID-19. In addition, oral care measures should be taken to reduce the microbial burden and the risk of the spread of SARS-CoV-2, as well as the incidence of respiratory infections in a more global sense.

Keywords: periodontitis, pneumonia, COVID-19, SARS-CoV-2, microbiome.

Якупова Камила Ирековна

Ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа
kuznetsovarticles@mail.ru

Якупова Резида Анваровна

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа
rezida.yakupova@mail.ru

Малихова Альбина Фаритовна

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа
albinainail2010@yandex.ru

Хафизова Полина Витальевна

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа
Polinakhafizova@yandex.ru

Султанова Элеонора Ильдаровна

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа
eleonorasult@mail.ru

Асфандиярова Ирина Вячеславовна

Башкирский Государственный медицинский университет, Уфа
irinaasf@mail.ru

Аннотация. Пародонтит — это необратимое хроническое воспалительное заболевание опорного аппарата зуба, включая альвеолярную кость, десну и пародонтальную связку. Патогенез пародонтита характеризуется нарушением взаимодействия хозяина и условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к разрастанию пародонтальных патогенов, в частности *orphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*, с последующим разрушением ткани пародонта. Частота встречаемости хронических заболеваний тканей пародонта у взрослого населения достигла 98 %. Оральные патогены, включая пародонтальные патогенные бактерии, могут попасть в легкие посредством аспирации. С начала пандемии появились предположения, что пародонтит также имеет прямую связь с COVID-19. Большое количество доказательств продемонстрировало, что ротовая полость является источником патогенов, которые могут распространяться гематогенным путем. За последний год появляется все больше данных о том, что несколько участков полости рта, включая пародонтальные карманы, могут содержать и воспроизводить SARS-CoV-2, что требует дополнительных исследований для выяснения связи между пародонтитом и COVID-19. Кроме того, следует принимать меры по уходу за полостью рта, чтобы снизить микробную нагрузку и риск распространения SARS-CoV-2, а также заболеваемость респираторными инфекциями в более глобальном смысле.

Ключевые слова: пародонтит, пневмония, COVID-19, SARS-CoV-2, микробиом.

Введение

Пародонтит — это необратимое хроническое воспалительное заболевание опорного аппарата зуба, включая альвеолярную кость, десну и пародонтальную связку. Патогенез пародонтита характеризуется нарушением взаимодействия хозяина и условно-патогенных микроорганизмов, что приводит к разрастанию пародонтальных патогенов, в частности *orphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*, с последующим разрушением ткани пародонта [1]. Вопрос неэффективности врожденного и приобретенного иммунитета при пародонтите до сих пор не изучен в полном объеме [2]. Индивидуальная предрасположенность играет важную роль в развитии пародонтита, и поэтому нельзя недооценивать важность персонализированных превентивных мер для предотвращения развития заболевания.

Частота встречаемости хронических заболеваний тканей пародонта у взрослого населения достигла 98 % [3]. У 52 % населения наблюдаются воспалительные проявления начального характера, тогда как у 24 % населения имеются проявления средней и у 14 % тяжелой степени [4,5]. Высокая распространенность заболеваний пародонта вызвало растущий интерес к изучению взаимосвязи между пародонтитом и системными заболеваниями, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение и респираторные инфекции. Пародонтит ассоциирован с системными заболеваниями как прямым, так и косвенным образом. Патогены пародонта могут распространяться непосредственно по всему телу или косвенно воздействовать на системы, удаленные от полости рта, путем стимуляции местных иммунных реакций хозяина, связанных с утечкой медиаторов воспаления в кровотоки и системным провоспалительным праймированием иммунной системы [6]. Взаимосвязь между дисрегуляцией микрофлоры полости рта и системными заболеваниями, особенно респираторными инфекционными заболеваниями, предполагает возможность двунаправленной связи между пародонтитом и пневмонией.

В декабре 2019 года по городу Ухань, Китай, начала распространяться неизвестная пневмония, которая позже была идентифицирована как коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Этот вирус быстро распространился по всему миру с такими симптомами, как кашель, одышка, лихорадка, и клиническими проявлениями, варьирующими от бессимптомного течения до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и летального исхода. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила SARS-CoV-2 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, 30 января

2020 г., а затем в марте 2020 г. объявила его пандемией [7]. Распространение SARS-CoV-2 воздушно-капельным путем актуализировало вопросы о взаимосвязи между вирусом и полостью рта. Ввиду наличия доказательств взаимосвязи между микрофлорой полости рта и пневмонией, в частности аспирационной и вентилятор-ассоциированной, растет интерес к потенциальным двунаправленным связям между пародонтитом и COVID-19.

Пародонтит влияет на возникновение и прогрессирование множества системных заболеваний, не связанных с ротовой полостью. Как правило, пародонтоз недооценивается пациентами и медицинскими работниками; тем не менее, площадь поверхности изъязвленных пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом, по оценкам, достигает размера ладони, что считается значительной областью воспаления, которая потребовала бы срочного медицинского вмешательства, если бы она была в других местах тела [8]. Имеется два механизма, посредством которых бактерии, находящиеся в пародонтальных карманах, могут способствовать развитию системных заболеваний. Прямой путь обусловлен попаданием бактерий в системный кровоток через изъязвленную слизистую оболочку пародонтального кармана во время инвазивных стоматологических процедур или повседневной деятельности, нарушающей его целостность, что приводит к бактериемии [9] с последующей миграцией микроорганизмов к отдаленным органам [10, 11]. Косвенный путь может быть обусловлен продуктами жизнедеятельности бактерий, а также иммунным ответом хозяина на пародонтальные патогены, которые могут играть значительную роль в патогенезе системных воспалительных заболеваний [12,13]. Вероятно, оба механизма одновременно могут играть роль в патогенезе системных заболеваний. Например, при атерогенезе *Porphyromonas gingivalis*, важный патоген пародонтита, продемонстрировал способность взаимодействовать с поверхностью эндотелия и вызывать повреждение его целостности. В то же время повышенный уровень воспалительных цитокинов и сывороточного С-реактивного белка (СРБ) у больных пародонтитом играет роль в эндотелиальной дисфункции [14]. Было установлено, что существует статистически значимый повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, у пациентов с пародонтитом, независимо от других сопутствующих заболеваний [15]. Антигены, ассоциированные с пародонтитом, такие как липополисахариды (ЛПС) и матриксные металлопротеиназы (ММП), способны стимулировать иммунный ответ, приводящий к выработке провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL-1 бета, IL-2, IL-6 и IL-8) и СРБ, которые могут приводить к развитию аутоиммунных состояний.

Пародонтит также может приводить к неблагоприятным исходам беременности, когда пародонтальные

бактерии и их эндотоксины попадают в полость матки гематогенным путем, что приводит к развитию внутриутробных инфекций и преждевременной родовой деятельности [16]. Также было доказано, что иммунный ответ, связанный с пародонтитом, влияет на гликемический статус у пациентов с диабетом. Важно отметить, что несколько исследований показали, что лечение пародонтита приводит к улучшению гликемического контроля как у пациентов с преддиабетом, так и у пациентов с сахарным диабетом, причем долгосрочное снижение уровня HbA1c составляло 0,3–0,5 % [17–20]. Отдельное исследование, посвященное оценке частоты развития инсультов у пациентов с пародонтитом, показало, что заболевание пародонта имело прямую корреляцию с развитием кардиоэмболического и тромботического инсульта, а регулярный уход за зубами был ассоциирован с более низким риском инсульта [21]. Результаты всех вышеописанных исследований подтверждают связь между пародонтитом и общим состоянием здоровья человека, что обосновывает важность терапии заболеваний пародонта.

Цель исследования — проанализировать зарубежную литературу, посвященную изучению взаимосвязи пародонтита и респираторных инфекций, включая COVID-19.

Пародонтит и пневмония

Пневмония является одной из групп состояний, для которых обнаруживается все больше доказательств прямой и косвенной связи с пародонтитом. Многие патогены полости рта вызывают легочные инфекции, некоторые из которых совпадают с заболеваниями пародонта, например *Porphyromonas gingivalis*. Одно исследование показало, что респираторные патогены, выделенные у одних и тех же пациентов как в зубном налете, так и в бронхоальвеолярной жидкости, были генетически идентичными [22]. Пневмония — это бактериальная инфекция, которая приводит к воспалению легких. Бактерии, вызывающие пневмонию, могут попасть в легкие путем аспирации из ротовой и носовой полостей, и это часто наблюдается у пациентов с пониженным уровнем сознания или с затрудненным глотанием. Аспирационная пневмония может возникнуть при попадании комменсальных бактерий полости рта, тогда как внутрибольничная инфекция возникает из-за попадания в полость рта чужеродных бактерий, которые могут интегрироваться в зубной налет [23]. А. Sabharwal и соавт. показали, что, хоть бактерии полости рта и могут вызывать пневмонию, доказательства противоречивы, и необходимо проведение более масштабных исследований для дальнейшего выяснения взаимосвязи между патогенами полости рта и пневмонией. Несмотря на то, что было проведено множество исследований для сравнения протоколов гигиены полости рта для снижения риска аспирационной пневмонии в различных условиях, важно отметить, что

многие пациенты поступают в больницы и дома престарелых с повышенным образованием зубного налета из-за неадекватного ухода за полостью рта [23]. Хотя в этих исследованиях не были отражены заболевания пародонта, разумно предположить, что заболеваемость пародонтитом в этих когортах высока.

В Кокрейновском обзоре рассматривались меры по уходу за полостью рта и профилактики пневмонии, приобретенной в домах престарелых. В этом обзоре были обнаружены слабые доказательства того, что профессиональный уход за полостью рта может потенциально снизить риск смертности, связанный с пневмонией, приобретенной в доме престарелых, по сравнению со стандартным уходом за полостью рта [24]. Однако из-за проблем с дизайном исследования к этим доказательствам следует относиться с осторожностью. Для дальнейшего изучения этой взаимосвязи рекомендуется проведение дополнительных исследований. Предлагаемый механизм этого профессионального ухода за полостью рта заключался в механическом удалении зубного налета и, следовательно, микробных отложений у пожилых пациентов. У ослабленных пожилых людей чаще выявлялись грамотрицательные бактерии, что еще больше подчеркивает важность гигиены полости рта [25, 26].

Точно так же пациенты в критическом состоянии, находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение не менее 48 часов, подвержены риску развития вентиляционно-ассоциированной пневмонии (ВАП). Кокрейновский обзор, в котором оценивалось влияние гигиены полости рта на заболеваемость ВАП, обнаружил высокий уровень доказательств из 18 рандомизированных контролируемых исследований (2451 участник, 86 % взрослых), что уход за полостью рта, включающий использование ополаскивателя или геля с хлоргексидином, снижает риск ВАП с 24 до 18 % [27]. Однако существенных различий в летальных исходах, продолжительности ИВЛ или продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии обнаружено не было. Считается, что у этих пациентов с большей вероятностью развитие инфекции зависит от образования зубного налета у пациентов в критическом состоянии из-за неадекватной гигиены полости рта. Считается, что фактический механизм инфекции связан либо с эндотрахеальной трубкой, служащей путем для инфекции из ротовой полости в легкие, либо с микроаспирацией, которая может произойти вокруг уплотнения эндотрахеальной трубки.

Пародонтит и респираторные инфекции имеют общий воспалительный патогенез и факторы риска, одним из которых является курение. Курение повышает восприимчивость и риск заражения, вызывая иммунную дисфункцию и нарушение васкуляризации [28]. Существуют убедительные доказательства того, что курение тесно связано с острыми и хроническими респиратор-

ными инфекциями, включая пневмонию [29]. Курение также является значимым фактором риска и модификатором проявления пародонтита. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что курение приводит к изменению поддесневого микробного сообщества и способствует колонизации пародонтальных патогенов [30]. Несоблюдение гигиены полости рта в сочетании с другими факторами, такими как курение, может способствовать прогрессированию и обострению легочных заболеваний у лиц, входящих в группу риска.

В целом, имеющиеся данные подтверждают идею о том, что неадекватная гигиена полости рта и повышенная микробная нагрузка могут подвергать пациентов более высокому риску развития пневмонии, что вызывает необходимость принятия мер для контроля микрофлоры полости рта. Полоскания хлоргексидином можно рассматривать для контроля микрофлоры, а аэрозоли должны быть сведены к минимуму при стоматологических процедурах, чтобы снизить риск аспирации. Для дальнейшего изучения связи между тяжестью заболеваний пародонта и риском респираторных инфекций необходимо проведение дополнительных исследований.

Пародонтит и COVID-19

Поскольку пандемия COVID-19 продолжается, появляется больше данных о потенциальной связи между пародонтитом и COVID-19. Однако эти данные не являются окончательными. Разумно предположить, что, как и при аспирационной пневмонии, распространение вируса из полости рта может способствовать заражению SARS-CoV-2. Двумя самыми ранними и часто регистрируемыми симптомами инфекции SARS-CoV-2 являются потеря вкуса и обоняния. Ранние сообщения о потере вкуса и обоняния во время инфекции SARS-CoV-2 были дополнительно подтверждены выводами о том, что эпителиальные клетки ротовой полости могут воспроизводить вирус [31]. Вкусовые рецепторы (TRC — Taste receptor cells) на языке экспрессируют ACE2, с которым связывается SARS-CoV-2, а также катепсин и протеазу, которые способствуют этому связыванию. TRC I, поддерживающие клетки других TRC, также экспрессируют ACE2 и, таким образом, могут быть нацелены на SARS-CoV-2. Без этих поддерживающих клеток клеточная гибель может происходить в других TRC, что приводит к снижению вкусовых сигналов. Вирусная инвазия SARS-CoV-2 в TRC является только одним из возможных путей проникновения SARS-CoV-2 в ротовую полость.

Первично вирус проникает в клетки через рецептор ACE2. Перед инвазией фурилы и TMPRSS2 расщепляют S-протеин SARS-CoV-2 на S1 и S2, S1 связывается с ACE2 и проникает в клетку. ACE2 экспрессируется во многих органах, включая легкие, почки, сердце, печень и кишечник. Исследование с использованием мышиной мо-

дели COVID-19 показало, что повышенная экспрессия ACE2 увеличивает тяжесть течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, указывая то, что проникновение вируса в клетку является шагом, ограничивающим скорость вирулентности [32]. В более новом исследовании использовали два набора данных секвенирования одно-клеточной РНК малых слюнных желез и десен человека, и было обнаружено, что ACE2 и TMPRSS2 в избытке присутствуют в малых слюнных железах и слизистой оболочке полости рта, что делает их потенциальными входными воротами для SARS-CoV-2 [33].

Кроме того, капельная ПЦР показала, что SARS-CoV-2 можно обнаружить в основном в малых слюнных железах. Протоки и ацинусы, инфицированные SARS-CoV-2, также содержали реплицирующиеся вирусы, соответственно малые слюнные железы могут быть источником SARS-CoV-2 в слюне, где вирус может реплицироваться, выживать и в последующем распространяться. Авторы также показали, что слюна бессимптомных носителей содержала SARS-CoV-2, который мог передаваться воздушно-капельным путем, а количество вирусной нагрузки в слюне коррелировало с наличием вирусных симптомов [33]. Такое присутствие реплицирующегося SARS-CoV-2 в тканях полости рта подтверждает идею о том, что полость рта может служить резервуаром для вируса, который способен связываться с рецепторами ACE2 и проникать в организм человека. Таким образом, необходимо соблюдать гигиену полости рта и проводить пародонтальную терапию для снижения микробной нагрузки в полости рта и потенциального снижения вирусной нагрузки до ограничения распространения заболевания. Другие гипотезы о том, как пародонтит может быть связан с инфекцией SARS-CoV-2, связаны с данными о связи пародонтита с другими респираторными синдромами. Имеются данные, что аспирация патогенных пародонтальных бактерий может увеличить экспрессию ACE2 и привести к продукции воспалительных цитокинов. Кроме того, возможно, пародонтальные бактерии способствуют высвобождению воспалительных цитокинов, которые могут способствовать развитию цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома [34].

Недавние клинические исследования были проведены с целью выявления связи между пародонтитом и SARS-CoV-2. В исследовании, проведенном в Институте последипломного медицинского образования и исследований в Чандиграхе, Индия, участвовали 82 пациента с SARS-CoV-2, которым было проведено пародонтологическое обследование, а также оценка показателей крови [35]. В исследовании оценивались исходы, связанные с SARS-CoV-2, такие как пневмония, смерть, госпитализация и потребность в ИВЛ. Авторы обнаружили, что исходы, связанные с SARS-CoV-2, такие как госпитализация, вспомогательная вентиляция легких и пневмония, уве-

личивались по мере увеличения стадии заболевания пародонта. ИВЛ наиболее часто встречалась у пациентов с пародонтитом III и IV стадии. Чем тяжелее заболевание пародонта, тем выше вероятность использования ИВЛ, госпитализации, смертности и приобретенной пневмонии, связанной с SARS-CoV-2. Примерно 10 % пациентов умерли от SARS-CoV-2, и у этих пациентов также был более тяжелый пародонтит [36]. Из 40 пациентов, перенесших осложнения COVID-19, у 33 был пародонтит средней и тяжелой степени. Расчетное отношение шансов наличия осложнений COVID-19 у пациентов с пародонтитом после поправки на возможные искажающие факторы, включая возраст, пол, курение, ИМТ, диабет и другие сопутствующие заболевания, составило 6,34 для любых осложнений, 17,5 для смерти, 5,57 для госпитализации в отделение интенсивной терапии и 7,31 для потребности в ИВЛ.

Хотя данные, подтверждающие связь между пародонтитом и COVID-19, не являются окончательными, существуют биологические механизмы, связывающие эти заболевания микробного или воспалительного происхождения. Гигиена полости рта и здоровье пародонта могут играть важную роль в предотвращении заражения вирусом SARS-CoV-2, а также в лечении тяжелых инфекций. Кроме того, меры направленные на поддержание гигиены полости рта потенциально могут предотвратить распространение SARS-CoV-2. Как обсуждалось ранее, ротовая полость может служить резервуаром и входными воротами для SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 был обнаружен в зубном налете пациентов с симптомами COVID-19 [37], а также в десневой борозде как у бессимптомных носителей, так и у пациентов со слабовыраженными симптомами [38]. Эти данные следует учитывать при определении профилактических мер, направленных на предотвращение распространения SARS-CoV-2 в стоматологической практике.

Полоскания полости рта могут оказывать противовоспалительное и антисептическое действие. Кокрейновский обзор показал, что полоскание хлоргексидином в дополнение к гигиене полости рта в течение от 4–6 недель до месяцев уменьшает образование зубного налета [39]. Хлоргексидин является противомикробным средством широкого спектра действия, особенно эффективным в отношении анаэробных микроорганизмов, и используется в качестве антисептического средства для полоскания рта до и после процедур у пациентов с заболеваниями пародонта, вызванными зубным налетом. В концентрациях 0,02–0,06 % хлоргексидин изменяет проницаемость клеточной мембраны бактерий и, таким образом, вызывает лизис клеток. Его часто применяют кратковременно, чтобы уменьшить образование зубно-

го налета и симптомы гингивита, а также с целью снижения аэролизации бактерий [40]. Систематический обзор, выполненный S. Mohd-Said и соавт., показал, что полоскание хлоргексидином перед процедурой значительно снижает постпроцедурную бактериальную обсемененность [41]. Другой систематический обзор, в котором изучалась вирулицидная активность хлоргексидина, продемонстрировал наличие высокой эффективности в отношении простого герпеса типа 1 (HSV-1) и гриппа А, но более низкую эффективность против коронавирусов человека, включая SARS-CoV-2 [42]. Несколько РКИ продемонстрировали, что хлоргексидин может временно снизить вирусную нагрузку SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19. Ополаскиватели на основе эфирных масел также обладают противовоспалительным эффектом и помогают предотвратить накопление зубного налета [43]. Другим широко используемым ополаскивателем для полости рта является перекись водорода, окислитель, который может снизить вирусную нагрузку [44]. Несмотря на небольшое количество данных о влиянии полосканий рта на SARS-CoV-2, в настоящее время проводятся многочисленные исследования, посвященные изучению влияния полосканий рта на эффективность лечения пациентов, а также на защиту медицинских работников, работающих с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2 [45]. Таким образом, существует потенциальная польза от использования ополаскивателей рта для снижения вирусной нагрузки SARS-CoV-2. Однако доказательства все еще ограничены и неубедительны.

Заключение

Пародонтит — это хроническое воспалительное заболевание, непосредственно связанное с множественными системными заболеваниями, включая респираторные инфекции. Оральные патогены, включая пародонтальные патогенные бактерии, могут попасть в легкие посредством аспирации. С начала пандемии появились предположения, что пародонтит также имеет прямую связь с COVID-19. Большое количество доказательств продемонстрировало, что ротовая полость является источником патогенов, которые могут распространяться гематогенным путем. За последний год появляется все больше данных о том, что несколько участков полости рта, включая пародонтальные карманы, могут содержать и воспроизводить SARS-CoV-2, что требует дополнительных исследований для выяснения связи между пародонтитом и COVID-19. Кроме того, следует принимать меры по уходу за полостью рта, чтобы снизить микробную нагрузку и риск распространения SARS-CoV-2, а также заболеваемость респираторными инфекциями в более глобальном смысле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, Prochazkova J, Duskova J. Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res*. 2014. Vol. 2014. P. 476068. doi: 10.1155/2014/476068.
2. Van Dyke TE, Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol* 2000. 2020. Vol. 82, N 1. P. 205–213. doi: 10.1111/prd.12317.
3. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. Современные проблемы науки и образования. 2018. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27454> (дата обращения: 01.11.2022).
4. GBD 2017 Oral Disorders Collaborators, Bernabe E, Marcenes W, Hernandez CR, Bailey J, Abreu LG, Alipour V, Amini S, Arabloo J, Arefi Z, Arora A, Ayanore MA, Bärnighausen TW, Bijani A, Cho DY, Chu DT, Crowe CS, Demoz GT, Demisie DG, Dibaji Forooshani ZS, Du M, El Tantawi M, Fischer F, Folleyan MO, Futran ND, Geramo YCD, Haj-Mirzaian A, Hariyani N, Hasanzadeh A, Hassanipour S, Hay SI, Hole MK, Hostiuc S, Ilic MD, James SL, Kalhor R, Kemmer L, Keramati M, Khader YS, Kisa S, Kisa A, Koyanagi A, Laloo R, Le Nguyen Q, London SD, Manohar ND, Massenburg BB, Mathur MR, Meles HG, Mestrovic T, Mohammadian-Hafshejani A, Mohammadpourhodki R, Mokdad AH, Morrison SD, Nazari J, Nguyen TH, Nguyen CT, Nixon MR, Olagunju TO, Pakshir K, Pathak M, Rabiee N, Rafiei A, Ramezanzadeh K, Rios-Blancas MJ, Roro EM, Sabour S, Samy AM, Sawhney M, Schwendicke F, Shaahmadi F, Shaikh MA, Stein C, Tovani-Palone MR, Tran BX, Unnikrishnan B, Vu GT, Vukovic A, Warouw TSS, Zaidi Z, Zhang ZJ, Kassebaum NJ. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res*. 2020. Vol. 99, N 4. P. 362–373. doi: 10.1177/0022034520908533.
5. Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, Borgnakke WS, Dye BA, Genco RJ. Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014. *J Am Dent Assoc*. 2018. Vol. 149, N 7. P. 576–588. doi: 10.1016/j.adaj.2018.04.023.
6. Hegde R, Awan KH. Effects of periodontal disease on systemic health. *Dis Mon*. 2019. Vol. 65, N 6. P. 185–192. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.09.011.
7. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg*. 2020. Vol. 76. P. 71–76. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034.
8. Brock M, Bahammam S, Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Health*. 2022. Vol. 2. P. 801815. doi: 10.3389/froh.2021.801815.
9. Dhotre SV, Davane MS, Nagoba BS. Periodontitis, bacteremia and infective endocarditis: a review study. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2017. Vol. 5. P. e41067. doi: 10.5812/pedinfect.41067
10. Ohki T, Itabashi Y, Kohno T, Yoshizawa A, Nishikubo S, Watanabe S, Yamane G, Ishihara K. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction. *Am Heart J*. 2012. Vol. 163, N 2. P. 164–167. doi: 10.1016/j.ahj.2011.10.012.
11. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 2000. Vol. 71, N 10. P. 1554–1560. doi: 10.1902/jop.2000.71.10.1554.
12. Irwandi RA, Chiesa ST, Hajishengallis G, Papayannopoulos V, Deanfield JE, D'Aiuto F. The Roles of Neutrophils Linking Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 915081. doi: 10.3389/fimmu.2022.915081.
13. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2008. Vol. 35, N 9. P. 741–747. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01288.x.
14. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003. Vol. 23, N 7. P. 1245–1249. doi: 10.1161/01.ATV.0000078603.90302.4A.
15. Tonetti MS, Van Dyke TE; Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*. 2013. Vol. 40, N 14. P. 24–29. doi: 10.1111/jcpe.12089.
16. Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Ann Periodontol*. 2001. Vol. 6, N 1. P. 153–163. doi: 10.1902/annals.2001.6.1.153.
17. Needleman I, Wild SH, Moles DR, Stevenson B, Furness S, Iheozor-Ejiofor Z. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Vol. 2015, N 11. P. CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub3
18. D'Aiuto F, Gkraniats N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, Masi S, Tsakos G, Hurel S, Hingorani AD, Donos N, Deanfield JE; TASTE Group. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. Vol. 6, N 12. P. 954–965. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30038-X.
19. Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018. Vol. 45, N 2. P. 138–149. doi: 10.1111/jcpe.12808.
20. Kocher T, Holtfreter B, Petersmann A, Eickholz P, Hoffmann T, Kaner D, Kim TS, Meyle J, Schlagenhauf U, Doering S, Gravemeier M, Prior K, Rathmann W, Harks I, Ehmke B, Koch R. Effect of Periodontal Treatment on HbA1c among Patients with Prediabetes. *J Dent Res*. 2019. Vol. 98, N 2. P. 171–179. doi: 10.1177/0022034518804185.
21. Sen S, Giamberardino LD, Moss K, Morelli T, Rosamond WD, Gottesman RF, Beck J, Offenbacher S. Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. 2018. Vol. 49, N 2. P. 355–362. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018990.
22. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Asadi H, Ojcius DM. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019. Vol. 42, N 1. P. 27–35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
23. Sabharwal A, Gomes-Filho IS, Stellrecht E, Scannapieco FA. Role of periodontal therapy in management of common complex systemic diseases and conditions: An update. *Periodontol* 2000. 2018. Vol. 78, N 1. P. 212–226. doi: 10.1111/prd.12226.

24. Liu C, Cao Y, Lin J, Ng L, Needleman I, Walsh T, Li C. Oral care measures for preventing nursing home-acquired pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 9, N 9. P. CD012416. doi: 10.1002/14651858.CD012416.pub2.
25. Smithard DG, Yoshimatsu Y. Pneumonia, Aspiration Pneumonia, or Frailty-Associated Pneumonia? *Geriatrics (Basel).* 2022. Vol. 7, N 5. P. 115. doi: 10.3390/geriatrics7050115.
26. Leibovitz A, Plotnikov G, Habet B, Rosenberg M, Segal R. Pathogenic colonization of oral flora in frail elderly patients fed by nasogastric tube or percutaneous enterogastric tube. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003. Vol. 58, N 1. P. 52–55. doi: 10.1093/gerona/58.1.m52.
27. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. Vol. 10, N 10. P. CD008367. doi: 10.1002/14651858.CD008367.pub3.
28. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res.* 2012. Vol. 91, N 2. P. 142–149. doi: 10.1177/0022034511421200.
29. Li Y, Luk TT, Wu Y, Cheung DYT, Li WHC, Tong HSC, Lai VVW, Ho SY, Lam TH, Wang MP. High Perceived Susceptibility to and Severity of COVID-19 in Smokers Are Associated with Quitting-Related Behaviors. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Vol. 18, N 20. P. 10894. doi: 10.3390/ijerph182010894.
30. Jiang Y, Zhou X, Cheng L, Li M. The Impact of Smoking on Subgingival Microflora: From Periodontal Health to Disease. *Front Microbiol.* 2020. Vol. 11. P. 66. doi: 10.3389/fmicb.2020.00066.
31. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, Weinreb C, Joseph PV, Larson ED, Parma V, Albers MW, Barlow LA, Datta SR, Di Pizio A. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. *Neuron.* 2020. Vol. 107, N 2. P. 219–233. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.032.
32. Rezaei M, Ziai SA, Fakhri S, Pouriran R. ACE2: Its potential role and regulation in severe acute respiratory syndrome and COVID-19. *J Cell Physiol.* 2021. P. 236, N 4. P. 2430–2442. doi: 10.1002/jcp.30041.
33. Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, Conde CD, Gasmi B, Stein S, Beach M, Pelayo E, Maldonado JO, Lafont BA, Jang SI, Nasir N, Padilla RJ, Murrah VA, Maile R, Lovell W, Wallet SM, Bowman NM, Meinig SL, Wolfgang MC, Choudhury SN, Novotny M, Aevermann BD, Scheuermann RH, Cannon G, Anderson CW, Lee RE, Marchesan JT, Bush M, Freire M, Kimple AJ, Herr DL, Rabin J, Grazioli A, Das S, French BN, Pranzatelli T, Chiorini JA, Kleiner DE, Pittaluga S, Hewitt SM, Burbelo PD, Chertow D; NIH COVID-19 Autopsy Consortium; HCA Oral and Craniofacial Biological Network, Frank K, Lee J, Boucher RC, Teichmann SA, Warner BM, Byrd KM. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med.* 2021. Vol. 27, N 5. P. 892–903. doi: 10.1038/s41591-021-01296-8.
34. Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N, Kobayashi R, Iinuma T, Imai K. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *J Oral Sci.* 2020. Vol. 63, N 1. P. 1–3. doi: 10.2334/josnusd.20-0388.
35. Gupta S, Mohindra R, Singla M, Khera S, Sahni V, Kanta P, Soni RK, Kumar A, Gauba K, Goyal K, Singh MP, Ghosh A, Kajal K, Mahajan V, Bhalla A, Sorsa T, Räisänen I. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Investig.* 2022. Vol. 26, N 2. P. 1361–1374. doi: 10.1007/s00784-021-04111-3.
36. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, Hssain AA, Nicolau B, Sanz M, Tamimi F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2021. Vol. 48, N 4. P. 483–491. doi: 10.1111/jcpe.13435.
37. Anand PS, Jadhav P, Kamath KP, Kumar SR, Vijayalaxmi S, Anil S. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol.* 2022. Vol. 93, N 4. P. 584–590. doi: 10.1002/JPER.21-0272.
38. Gomes SC, Fachin S, da Fonseca JG, Angst PDM, Lamers ML, da Silva ISB, Nunes LN. Dental biofilm of symptomatic COVID-19 patients harbours SARS-CoV-2. *J Clin Periodontol.* 2021. Vol. 48, N 7. P. 880–885. doi: 10.1111/jcpe.13471.
39. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, Whelton H, Riley P. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 3, N 3. P. CD008676. doi: 10.1002/14651858.CD008676.pub2.
40. Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent.* 2020. Vol. 103. P. 103497. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103497.
41. Mohd-Said S, Mohd-Dom TN, Suhaimi N, Rani H, McGrath C. Effectiveness of Pre-procedural Mouth Rinses in Reducing Aerosol Contamination During Periodontal Prophylaxis: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:600769. doi: 10.3389/fmed.2021.600769.
42. Fernandez MDS, Guedes MIF, Langa GPJ, Rösing CK, Cavagni J, Muniz FWMG. Virucidal efficacy of chlorhexidine: a systematic review. *Odontology.* 2022. Vol. 110(2):376–392. doi: 10.1007/s10266-021-00660-x.
43. Osso D, Kanani N. Antiseptic mouth rinses: an update on comparative effectiveness, risks and recommendations. *J Dent Hyg.* 2013. Vol. 87, N 1. P. 10–18.
44. Vergara-Buenaventura A, Castro-Ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020. Vol. 58, N 8. P. 924–927. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.016.
45. Burton MJ, Clarkson JE, Goulao B, Glenny AM, McBain AJ, Schilder AG, Webster KE, Worthington HV. Antimicrobial mouthwashes (gargling) and nasal sprays administered to patients with suspected or confirmed COVID-19 infection to improve patient outcomes and to protect healthcare workers treating them. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020. Vol. 9, N 9. P. CD013627. doi: 10.1002/14651858.CD013627.pub2.