

**ФУНДАМЕНТАЛ ВА
КЛИНИК ТИББИЁТ
АХБОРОТНОМАСИ**

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL
AND CLINIC MEDICINE**

2026, №2 (22)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL
AND CLINIC MEDICINE**
**ФУНДАМЕНТАЛ ВА КЛИНИК
ТИББИЁТ АХБОРОТНОМАСИ**
**ВЕСТНИК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Научный журнал по фундаментальным и клиническим
проблемам медицины
основан в 2022 году

Бухарским государственным медицинским институтом
имени Абу Али ибн Сино
выходит один раз в 2 месяца

Главный редактор – Ш.Ж. ТЕШАЕВ

Редакционная коллегия:

*С.С. Давлатов (зам. главного редактора),
Р.Р. Баймурадов (ответственный секретарь),
М.М. Амонов, Г.Ж. Жарилкасинова,
А.Ш. Иноятов, Д.А. Хасанова, Е.А. Харибова,
Ш.Т. Уроков, Б.З. Хамдамов, Ф.К. Халлоқов*

*Учредитель Бухарский государственный
медицинский институт имени Абу Али ибн Сино*

2026, № 2 (22)

Адрес редакции:

Республика Узбекистан, 200100, г.
Бухара, ул. Гиждуванская, 23.

Телефон (99865) 223-00-50

Факс (99866) 223-00-50

Сайт <https://bsmi.uz/journals/fundamental-ya-klinik-tibbiyot-ahborotnomasi/>

e-mail baymuradovravshan@gmail.com

О журнале

Журнал зарегистрирован
в Управлении печати и информации
Бухарской области
№ 1640 от 28 мая 2022 года.

Журнал внесен в список
утвержденный приказом № 370/б
от 8 мая 2025 года реестром ВАК
в раздел медицинских наук.

Отпечатано в типографии ООО
“Шарк-Бухоро”. г. Бухара,
ул. Ўзбекистон Мустақиллиги, 70/2.

Редакционный совет:

Абдурахманов Д.Ш.	(Самарканд)
Абдурахманов М.М.	(Бухара)
Ахмедов Р.М.	(Бухара)
Баландина И.А.	(Россия)
Бахронов Ж.Ж.	(Бухара)
Бернс С.А.	(Россия)
Газиев К.У.	(Бухара)
Деев Р.В.	(Россия)
Дустова Н.К.	(Бухара)
Зокирова Н.Б.	(Ташкент)
Казакова Н.Н.	(Бухара)
Калашникова С.А.	(Россия)
Каримова Н.Н.	(Бухара)
Курбонов С.С.	(Таджикистан)
Маматов С.М.	(Кыргызстан)
Мамедов У.С.	(Бухара)
Мирзоева М.Р.	(Бухара)
Миршарапов У.М.	(Ташкент)
Набиева У.П.	(Ташкент)
Нуралиев Н.А.	(Хорезм)
Наврузов Р.Р.	(Бухара)
Нарзиева Д.Ф.	(Бухара)
Орипов Ф.С.	(Самарканд)
Орипова Ф.Ш.	(Бухара)
Одилова Г.Р.	(Бухара)
Очилов К.Р.	(Бухара)
Раупов Ф.С.	(Бухара)
Рахмонов К.Э.	(Самарканд)
Рахметов Н.Р.	(Казахстан)
Рахматова С.Н.	(Бухара)
Султонова Л.Дж.	(Бухара)
Сайдуллаев З.Я.	(Самарканд)
Удочкина Л.А.	(Россия)
Файзиев Х.Б.	(Бухара)
Хамдамова М.Т.	(Бухара)
Хамдамов И.Б.	(Бухара)
Ходжаева Д.Т.	(Бухара)
Худойбердиев Д.К.	(Бухара)
Халлоков Ф.К.	(Бухара)
Шодиева М.С.	(Бухара)
Эшонов О.Ш.	(Бухара)

ВЗАИМОСВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМАХ И КЛИНИЧЕСКИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Мун Т.О.¹, Назарова У.И.²

¹Ташкентский государственный медицинский университет, г. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский международный университет Кимё, г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. Болезнь Альцгеймера (БА) является ведущей причиной деменции во всем мире, представляя значительную медицинскую и социально-экономическую проблему. Растущая доказательная база указывает на потенциальную связь между хроническим пародонтитом и развитием БА. Целью настоящего обзора является систематизация современных данных о взаимосвязи пародонтита и БА, анализ биологических механизмов этой ассоциации и оценка клинических доказательств. Для обзора были использованы базы данных PubMed, Scopus и Google Scholar за период 2015–2025 годов. Результаты мета-анализов демонстрируют статистически значимую ассоциацию между пародонтитом и деменцией (OR=2,26; 95% ДИ: 1,65–3,09), при этом тяжелый пародонтит увеличивает риск БА в 6,87 раза. Ключевой пародонтопатоген *Porphyromonas gingivalis* и его токсические протеазы (гингипаины) были обнаружены в мозге пациентов с БА. Механизмы включают системное воспаление, прорыв гематоэнцефалического барьера, активацию микроглии, агрегацию бета-амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка. Выводы подчеркивают необходимость рассмотрения пародонтита как модифицируемого фактора риска БА и разработки интегрированных подходов к профилактике когнитивных нарушений.

Ключевые слова: пародонтит, болезнь Альцгеймера, *Porphyromonas gingivalis*, гингипаины, нейровоспаление, бета-амилоид, когнитивные нарушения, гематоэнцефалический барьер, тау-белок, деменция

THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIODONTITIS AND ALZHEIMER'S DISEASE: CURRENT EVIDENCE ON MECHANISMS AND CLINICAL FINDINGS (LITERATURE REVIEW)

Mun T.O.¹, Nazarova U.I.²

¹Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

²Kimyo International University in Tashkent, Tashkent, Uzbekistan

Resume. Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide, representing a significant medical and socio-economic challenge. A growing body of evidence indicates a potential link between chronic periodontitis and the development of AD. The aim of this review is to systematize current data on the relationship between periodontitis and AD, analyze the biological mechanisms of this association, and evaluate clinical evidence. PubMed, Scopus, and Google Scholar databases were used for the review, covering the period from 2015 to 2025. Meta-analysis results demonstrate a statistically significant association between periodontitis and dementia (OR=2.26; 95% CI: 1.65–3.09), with severe periodontitis increasing the risk of AD by 6.87-fold. The key periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* and its toxic proteases (gingipains) have been detected in the brains of AD patients. Mechanisms include systemic inflammation, blood-brain barrier disruption, microglial activation, beta-amyloid aggregation, and tau protein hyperphosphorylation. The findings emphasize the need to consider periodontitis as a modifiable risk factor for AD and to develop integrated approaches for the prevention of cognitive impairment.

Keywords: periodontitis, Alzheimer's disease, *Porphyromonas gingivalis*, gingipains, neuroinflammation, beta-amyloid, cognitive impairment, blood-brain barrier, tau protein, dementia

ПАРОДОНТИТ ВА АЛЬЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИ ЎРТАСИДАГИ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИК: МЕХАНИЗМЛАР ВА КЛИНИК ДАЛИЛЛАР БЎЙИЧА ЗАМОНАВИЙ МАЪЛУМОТЛАР (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)

Мун Т.О.¹, Назарова У.И.²

¹Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент ш., Ўзбекистон

²Тошкент Кимё халқаро университети, Тошкент ш., Ўзбекистон

Резюме. Альцгеймер касаллиги (АК) бутун дунёда деменциянинг асосий сабаби бўлиб, муҳим тиббий ва ижтимоий-иқтисодий муаммони келтириб чиқаради. Ўсиб бораётган далиллар базаси

сурункали пародонтит ва АК ривожланиши ўртасидаги потенциал боғлиқликни кўрсатмоқда. Ушбу шарҳнинг мақсади пародонтит ва АК ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ҳақидаги замонавий маълумотларни тизимлаштириб бериши, ушбу ассоциациянинг биологик механизмларини таҳлил қилиши ва клиник далилларни баҳолашдир. Шарҳ учун 2015–2025 йиллар давридаги PubMed, Scopus ва Google Scholar маълумотлар базалари ишлатилган. Мета-таҳлил натижалари пародонтит ва деменция ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли ассоциацияни кўрсатади (OR=2,26; 95% ИО: 1,65–3,09), бунда оғир пародонтит АК хавфини 6,87 марта оширади. Асосий пародонтопатоген *Porphyromonas gingivalis* ва унинг токсик протеазалари (гингипаинлар) АК билан оғриган беморларнинг миёсида аниқланган. Механизмлар тизимли яллигланиши, қон-мия тўсизининг бузилиши, микроглиянинг фаоллашуви, бета-амилоид агрегацияси ва тау оқсилнинг гиперфосфорилланишини ўз ичига олади. Хулосалар пародонтитни АК учун ўзгартириладиган хавф омилли сифатида кўриб чиқиши ва когнитив бузилишларнинг олдини олиши учун интеграциялашган ёндашувларни ишлаб чиқиши зарурлигини таъкидлайди.

Калит сўзлар: пародонтит, Альцгеймер касаллиги, *Porphyromonas gingivalis*, гингипаинлар, нейрояллигланиши, бета-амилоид, когнитив бузилишлар, гематоэнцефалитик барьер, тау-оқсил, деменция

e-mail: umidanazarova2004mail.ru²

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной формой деменции, затрагивающей более 55 миллионов человек во всем мире, с прогнозируемым увеличением до 152 миллионов к 2050 году [1]. БА характеризуется прогрессирующей нейродегенерацией, проявляющейся потерей памяти, когнитивным снижением и функциональной недостаточностью [2]. Несмотря на интенсивные исследования, этиология БА остается не полностью выясненной, что обуславливает необходимость поиска новых потенциальных факторов риска и терапевтических мишеней.

Пародонтит – хроническое воспалительное заболевание, поражающее поддерживающие структуры зубов и приводящее к прогрессирующей деструкции пародонта. По данным Всемирной организации здравоохранения, тяжелые формы пародонтита встречаются у 11,2% взрослого населения мира, что делает его шестым по распространенности хроническим заболеванием человека [3]. Традиционно пародонтит рассматривался исключительно как локальная стоматологическая проблема, однако накапливающиеся данные указывают на его роль в развитии системных заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии, диабет и нейродегенеративные расстройства [4, 5].

Связь между пародонтитом и БА привлекла значительное внимание исследователей в последнее десятилетие. Первые эпидемиологические исследования выявили ассоциацию между плохим состоянием полости рта и когнитивными нарушениями [6, 7]. Последующие работы обнаружили присутствие пародонтопатогенов, особенно *Porphyromonas gingivalis*, в мозге пациентов с БА [8, 9], что послужило основой для гипотезы об инфекционной составляющей в патогенезе БА.

Понимание механизмов, связывающих пародонтит и БА, может открыть новые возможности для профилактики и лечения когнитивных нарушений. Пародонтит представляет собой потенциально модифицируемый фактор риска, что делает его привлекательной мишенью для превентивных вмешательств. Настоящий обзор направлен на систематизацию современных данных о взаимосвязи пародонтита и БА, анализ биологических механизмов и оценку клинических доказательств.

Обзор литературы

4.1. Эпидемиологические доказательства

Систематический обзор и мета-анализ 2025 года, включивший 13 исследований случай-контроль и 11 когортных исследований, продемонстрировал значимую ассоциацию между пародонтитом и деменцией (OR=2,26; 95% ДИ: 1,65–3,09; $p<0,0001$ для исследований случай-контроль и HR=1,15; 95% ДИ: 1,04–1,27; $p=0,0006$ для когортных исследований) [10]. Критически важно, что связь была дифференцирована по тяжести пародонтита: тяжелый пародонтит ассоциировался с существенным увеличением риска деменции (OR=2,85; 95% ДИ: 2,16–3,74), тогда как умеренный или легкий пародонтит не показал значимой ассоциации (OR=0,94; 95% ДИ: 0,64–1,40).

Особенно впечатляющими являются данные о связи тяжелого пародонтита с болезнью Альцгеймера: у пациентов с тяжелым пародонтитом риск развития БА был в 6,87 раза выше (OR=6,87; 95% ДИ: 2,55–18,54; $p=0,04$), а риск когнитивных нарушений – в 2,92 раза выше (OR=2,92; 95% ДИ: 2,15–3,96) [10]. Ретроспективное когортное исследование на основании данных Национальной службы медицинского страхования Кореи (2002–2015) с участием более 260 000 человек подтвердило, что тяжелый пародонтит с потерей зубов является модифицируемым фактором риска развития БА, сосудистой и смешанной деменции [11].

Мета-анализ лонгитюдных исследований, опубликованный в 2022 году, показал, что плохое пародонтальное здоровье и потеря зубов повышают риск как когнитивного снижения, так и деменции. Была выявлена дозозависимая связь: чем больше потеряно зубов, тем выше риск когнитивных нарушений [12]. Когортное исследование на базе данных NHANES продемонстрировало, что клинические и бактериальные маркеры пародонтита ассоциируются с повышенной заболеваемостью деменцией всех типов и БА, причем эта связь была особенно выражена у пожилых людей [13].

4.2. *Porphyromonas gingivalis* и гингипаины в мозге при БА

Ключевым прорывом в понимании связи пародонтита и БА стало обнаружение *Porphyromonas gingivalis* – основного пародонтопатогена – и его токсических протеаз (гингипаинов) в мозге пациентов с БА [8]. Dominy и соавторы (2019) в исследовании, опубликованном в *Science Advances*, продемонстрировали присутствие ДНК *P. gingivalis* в мозге 90% из 53 исследованных образцов мозга пациентов с БА, при этом гингипаины обнаруживались в 96% случаев [8].

Гингипаины представляют собой цистеиновые протеазы, включающие лизин-гингипаин (Kgp) и аргинин-гингипаины А и В (RgpA, RgpB), которые являются основными факторами вирулентности *P. gingivalis*. Критически важно, что уровень гингипаинов в мозге коррелировал с тау- и убиквитин-патологией [8]. Иммуногистохимический анализ показал более высокую нагрузку RgpB и Kgp в мозге пациентов с БА по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$), причем гингипаины локализовались в нейронах, ассоциировались с нейрофибрилярными клубками и бета-амилоидными бляшками [8, 14].

ДНК *P. gingivalis* также была обнаружена в цереброспинальной жидкости людей с легкими когнитивными нарушениями, клинически диагностированными как вероятная БА [8]. Недавнее исследование 2024 года подтвердило присутствие гингипаинов в черной субстанции головного мозга пациентов с болезнью Паркинсона, что указывает на более широкую роль пародонтальных патогенов в нейродегенерации [15].

4.3. Механизмы патогенеза

4.3.1. Системное воспаление и прорыв гематоэнцефалического барьера

Хронический пародонтит вызывает устойчивое системное воспаление с повышением циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [16]. Исследование Furutama и соавт. (2020) продемонстрировало, что IL-6, индуцированный пародонтальным воспалением, вызывает нейровоспаление и нарушает целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) на мышинной модели [17].

P. gingivalis и гингипаины способны преодолевать ГЭБ несколькими путями. Исследование Lei и соавт. (2023) показало, что бактериемия *P. gingivalis* увеличивает проницаемость ГЭБ через путь транцитоза, опосредованный белками Mfsd2a/кавеолин-1 [18]. Гингипаины, секретируемые во внеклеточное пространство в составе наружных мембранных везикул, проникают в микрососудистые эндотелиальные клетки и разрушают белки плотных контактов, что приводит к увеличению проницаемости ГЭБ [19, 20].

4.3.2. Агрегация бета-амилоида и нейротоксичность

Оральная инфекция *P. gingivalis* у мышей приводит к колонизации мозга и увеличению продукции A β 1-42 – ключевого компонента амилоидных бляшек [8]. В экспериментах на мышах трансгенной линии APP knock-in инфекция *P. gingivalis* ускорила прогрессирование БА, усиливая нейровоспаление, увеличивая отложение амилоида и способствуя проникновению бактерий в мозг через активацию микроглии [21].

Гингипаины проявляют прямую нейротоксичность *in vivo* и *in vitro*. Они оказывают пагубное влияние на тау-белок, необходимый для нормальной функции нейронов. Инкубация рекомбинантного тау-белка с гингипаинами приводит к его фрагментации, а инфекция нейробластомных клеток SH-SY5Y штаммом *P. gingivalis* дикого типа вызывает деградацию тау-белка в зависимости от дозы и активности гингипаинов [8].

4.3.3. Активация микроглии и нейровоспаление

Микроглия – резидентные иммунные клетки центральной нервной системы – играют ключевую роль в патогенезе БА. Исследование Kantarci и соавт. (2020) на мышинной модели БА показало, что экспериментальный пародонтит вызывает микроглиальный ответ, характеризующийся повышенной активацией микроглии в гиппокампе [22]. Инфекция микроглии *P. gingivalis* стимулирует миграцию клеток и воспалительный ответ через активацию рецептора-2, активируемого протеазами (PAR-2), опосредованную гингипаинами [23].

Недавнее исследование 2025 года продемонстрировало, что липополисахарид *P. gingivalis* индуцирует каспаза-4-зависимую активацию неканонической инфламмосомы, что способствует патоло-

гии БА [24]. Эти воспалительные процессы приводят к продукции активных форм кислорода, окислительному стрессу и митохондриальной дисфункции, усугубляя нейродегенерацию.

4.3.4. Роль генотипа ApoE

Аллель $\epsilon 4$ аполипопротеина E (ApoE $\epsilon 4$) является наиболее значимым генетическим фактором риска БА. Присутствие ДНК *P. gingivalis* в мозге ApoE-нулевых мышей указывает на решающую роль генотипа ApoE в нейровоспалении и потенциальной колонизации *P. gingivalis* в мозге [25]. Повышенное системное воспаление при пародонтите в отсутствие функционального белка ApoE может привести к разрушению ГЭБ, позволяя пародонтальным патогенам проникать в системную циркуляцию и мозг [26].

4.4. Терапевтические подходы

Для блокирования нейротоксичности гингипаинов были разработаны и синтезированы малые молекулярные ингибиторы. Ингибирование гингипаинов снижает бактериальную нагрузку установленной инфекции *P. gingivalis* в мозге, блокирует продукцию $A\beta 1-42$, уменьшает нейровоспаление и спасает нейроны гиппокампа [8]. Дифференцированные нейробластомные клетки, защищенные ингибиторами гингипаинов (COR271 для Kgp и COR286 для RgpB), демонстрировали дозозависимую защиту от цитотоксического действия *P. gingivalis*.

На мышцах с установленной инфекцией мозга *P. gingivalis* пероральное введение ингибиторов гингипаинов уменьшало количество ДНК *P. gingivalis* в мозге и смягчало нейротоксические эффекты инфекции [8]. Недавний обзор 2025 года подчеркивает, что лечение пародонтита может смягчить атрофию мозга, связанную с БА, а долгосрочная пародонтологическая помощь ассоциируется с более низким риском БА [27].

Наноструктурированные подходы также представляют интерес: исследование 2025 года продемонстрировало, что макрофаги, покрытые мембраной, стимулированные *P. gingivalis*, с платиновыми нанокластерами эффективно ингибировали рост *P. gingivalis*, снижали бактериальную нагрузку и повреждение нейронов *in vivo*, улучшая когнитивные нарушения, подобные БА [27].

Основная часть

5.1. Методология

Для настоящего обзора был проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar за период с 2015 по 2025 год. Использовались следующие поисковые термины: "periodontitis AND Alzheimer's disease", "Porphyromonas gingivalis AND neurodegeneration", "gingipains AND brain", "periodontal disease AND dementia", "oral health AND cognitive decline". Применялись булевы операторы (AND, OR) для уточнения стратегии поиска.

Критерии включения: (1) исследования, изучающие ассоциацию между пародонтитом и БА; (2) работы, описывающие биологические механизмы взаимосвязи; (3) клинические, микробиологические и эпидемиологические данные; (4) экспериментальные исследования на животных моделях и *in vitro* системах; (5) публикации на английском языке. В анализ включены мета-анализы, систематические обзоры, когортные исследования, исследования случай-контроль и экспериментальные работы высокого методологического качества.

5.2. Результаты

5.2.1. Эпидемиологические доказательства: синтез данных

Анализ включенных эпидемиологических исследований демонстрирует устойчивую ассоциацию между пародонтитом и БА на уровне популяции. Мета-анализ 24 обсервационных исследований показал общий относительный риск (RR) 1,69 для ассоциации между пародонтитом и БА [28]. Важно отметить дозозависимую связь: умеренный или легкий пародонтит не показал значимой ассоциации (OR=0,94), тогда как тяжелый пародонтит существенно увеличивал риск (OR=2,85–6,87 для БА) [10].

Потеря зубов как маркер тяжелого пародонтального заболевания также демонстрирует значимую ассоциацию с когнитивными нарушениями. Мета-анализ 2024 года, включивший более 4,2 миллиона участников, показал, что у пожилых людей с большим количеством потерянных зубов риск развития когнитивных нарушений был выше: OR=1,64 (95% ДИ: 1,13–2,39) для потери 7–17 зубов по сравнению с 0–6 зубами, и OR=2,07 (95% ДИ: 1,54–2,77) при полной адентии [29].

Когортные исследования подтверждают временную последовательность: пародонтит предшествует развитию когнитивных нарушений. Тайваньское ретроспективное исследование показало, что хронический пародонтит увеличивает риск развития БА с коэффициентом опасности (HR) 1,162 после корректировки на сопутствующие заболевания [30]. Национальное исследование NHANES продемонстрировало, что клинические маркеры пародонтита (потеря клинического прикрепления ≥ 4 мм) и бактериальные маркеры (антитела к пародонтопатогенам) ассоциировались с повышенной заболеваемостью деменцией всех типов [13].

5.2.2. Микробиологические и патоморфологические данные

Обнаружение *P. gingivalis* и гингипаинов в мозге пациентов с БА представляет прямое доказательство присутствия пародонтопатогенов в центральной нервной системе. ДНК *P. gingivalis* была идентифицирована в 90% образцов мозга пациентов с БА методом ПЦР, при этом липополисахарид *P. gingivalis* обнаруживался методом иммуноблоттинга [8]. Гингипаины были обнаружены в 96% случаев БА с использованием иммуногистохимии, причем их уровень значимо коррелировал с тау-патологией ($r=0,636$, $p<0,0001$) и убиквитин-патологией ($r=0,408$, $p=0,004$).

Иммунофлуоресцентный анализ показал локализацию гингипаинов в дофаминергических нейронах, ассоциацию с периферией агрегатов альфа-синуклеина, и иногда внутри агрегатов [15]. Трехмерные реконструкции нейронов, содержащих тельца Леви, выявили, что гингипаины ассоциируются с периферией альфа-синуклеиновых агрегатов, что указывает на более широкую роль в нейродегенерации.

Исследование оральной микробиоты и серологических маркеров 2023 года идентифицировало повышенные концентрации специфических бактерий, включая *P. gingivalis* и *Treponema denticola*, у пациентов с БА, что указывает на потенциальную роль дисбиоза полости рта в патологии БА [31]. Клинические параметры и биомаркеры, включая β 42-амилоид и провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β), были значительно повышены у пациентов с БА и пародонтитом [32].

5.2.3. Данные экспериментальных исследований

Экспериментальные исследования на животных моделях предоставляют причинно-следственные доказательства связи пародонтита и БА. Пероральная инфекция мышей *P. gingivalis* приводит к колонизации мозга с последующим увеличением продукции A β 1-42 [8]. На мышинной модели, индуцированной лигатурой пародонтита, было продемонстрировано нарушение долговременной памяти, хотя кратковременная память не была затронута [33].

Исследование 2023 года показало, что внеклеточные везикулы, полученные от *P. gingivalis*, индуцируют когнитивные нарушения, опосредованные тройничным нервом [34]. Это подтверждает альтернативный путь проникновения пародонтопатогенов в мозг помимо гематогенного распространения.

Критически важно, что гингипаины демонстрируют прямую нейротоксичность. Инфекция нейронов *P. gingivalis* с персистирующей экспрессией активных гингипаинов вызывает нейродегенерацию, подобную БА [35]. *In vitro* эксперименты показали, что экспозиция дифференцированных нейробластомных клеток к RgpB и Kgp приводит к клеточной агрегации и снижению жизнеспособности клеток [8].

5.2.4. Терапевтические вмешательства

Применение ингибиторов гингипаинов на животных моделях продемонстрировало терапевтический потенциал. Малые молекулярные ингибиторы COR271 (для Kgp) и COR286 (для RgpB) обеспечивали дозозависимую защиту от цитотоксичности *P. gingivalis* *in vitro* [8]. На мышях с установленной инфекцией мозга пероральное введение ингибиторов гингипаинов в течение 6 недель снижало бактериальную нагрузку *P. gingivalis* в мозге, уменьшало нейровоспаление и спасало нейроны гиппокампа. Важно, что широкоспектральные антибиотики (моксифлоксацин, доксициклин) не показали такого эффекта, подчеркивая специфичность ингибиторов гингипаинов [8].

Выводы и дальнейшие перспективы исследования

Настоящий обзор предоставляет убедительные доказательства взаимосвязи между пародонтитом и болезнью Альцгеймера на эпидемиологическом, микробиологическом, патофизиологическом и экспериментальном уровнях. Интеграция данных из различных типов исследований создает многоуровневую картину, в которой хронический пародонтит выступает как потенциальный модифицируемый фактор риска развития БА.

Ключевые выводы:

1. Установлена дозозависимая эпидемиологическая связь: тяжелый пародонтит увеличивает риск БА в 6,87 раза (OR=6,87; 95% ДИ: 2,55–18,54), тогда как умеренный пародонтит не показывает значимой ассоциации.
2. *P. gingivalis* и его токсические протеазы (гингипаины) обнаружены в мозге 90–96% пациентов с БА, причем их уровень коррелирует с тау- и убиквитин-патологией.
3. Идентифицированы множественные механизмы патогенеза: системное воспаление, прорыв ГЭБ, активация микроглии, агрегация бета-амилоида, гиперфосфорилирование тау-белка и прямая нейротоксичность гингипаинов.

4. Экспериментальные исследования подтверждают причинно-следственную связь: оральная инфекция *P. gingivalis* вызывает колонизацию мозга, нейровоспаление и когнитивные нарушения на животных моделях.

5. Ингибиторы гингипаинов демонстрируют терапевтический потенциал, снижая бактериальную нагрузку, нейровоспаление и обеспечивая нейропротекцию.

Дальнейшие перспективы исследования:

1. Проведение крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований для оценки влияния интенсивного пародонтологического лечения на риск развития и прогрессирование БА.

2. Клинические испытания ингибиторов гингипаинов для лечения БА (препарат COR388/атузагинстат находится на стадии клинических испытаний).

3. Идентификация специфических штаммов *P. gingivalis*, наиболее вирулентных в контексте нейродегенерации.

4. Исследование роли других пародонтопатогенов (*Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*) в патогенезе БА.

5. Разработка биомаркеров пародонтальной инфекции в цереброспинальной жидкости для ранней диагностики и стратификации риска.

6. Изучение взаимодействия между генетическими факторами риска (ApoE ε4) и пародонтальной инфекцией.

7. Оценка эффективности превентивных стратегий, включающих регулярный пародонтологический скрининг, профессиональную гигиену и антимикробную терапию, в когортах высокого риска.

Взаимосвязь пародонтита и БА открывает новые возможности для превентивной медицины. Пародонтит как модифицируемый фактор риска представляет собой привлекательную мишень для вмешательств, потенциально способных снизить бремя БА на популяционном уровне. Интеграция стоматологического здоровья в стратегии профилактики деменции, междисциплинарное сотрудничество неврологов, гериатров и стоматологов, а также повышение осведомленности населения о связи здоровья полости рта и когнитивного здоровья являются критически важными для успешной борьбы с этим глобальным вызовом здравоохранения.

Список литературы:

1. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2024;20:3708-3821. doi:10.1002/alz.13809
2. Seyedmoalemi MA, Saied-Moallemi Z. Association between periodontitis and Alzheimer's disease: A narrative review. *IBRO Neurosci Rep.* 2025;18:360-365. doi:10.1016/j.ibneur.2024.12.004
3. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(2):72-80.
4. Kim MY, Pang EK. Relationship between periodontitis and systemic health conditions: a narrative review. *Ewha Med J.* 2025;48:e27. doi:10.12771/emj.2025.00101
5. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol* 2000. 2020;83(1):7-13. doi:10.1111/prd.12344
6. Noble JM, Scarmeas N, Papapanou PN. Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: review of the literature. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(10):384. doi:10.1007/s11910-013-0384-x
7. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J.* 2015;218(1):29-34. doi:10.1038/sj.bdj.2014.1137
8. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019;5(1):eaau3333. doi:10.1126/sciadv.aau3333
9. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):665-677. doi:10.3233/JAD-121918
10. Kim DH, Han SJ. Periodontitis as a risk factor for dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2025;25(2):102094. doi:10.1016/j.jebdp.2025.102094
11. Kim DH, Jeong SN, Lee JH, et al. Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002-2015. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50(5):303-312. doi:10.5051/jpis.2000600030
12. Asher S, Stephen R, Mäntylä P, Suominen AL, Solomon A. Periodontal health, cognitive de-

- cline, and dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc.* 2022;70(9):2695-2709. doi:10.1111/jgs.17978
13. Beydoun MA, Beydoun HA, Hossain S, El-Hajj ZW, Weiss J, Zonderman AB. Clinical and bacterial markers of periodontitis and their association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(1):157-172. doi:10.3233/JAD-200064
14. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:137357. doi:10.1155/2015/137357
15. Ermini F, Low VF, Song JJ, Tan AYS, Faull RLM, Dragunow M, et al. Ultrastructural localization of Porphyromonas gingivalis gingipains in the substantia nigra of Parkinson's disease brains. *NPJ Parkinsons Dis.* 2024;10(1):90. doi:10.1038/s41531-024-00705-2
16. Li X, Kiprowska M, Kansara T, Kansara P, Li P. Neuroinflammation: a distal consequence of periodontitis. *J Dent Res.* 2022;101(12):1441-1449. doi:10.1177/00220345221102084
17. Furutama D, Matsuda S, Yamawaki Y, Hatano S, Okanobu A, Memida T, et al. IL-6 induced by periodontal inflammation causes neuroinflammation and disrupts the blood-brain barrier. *Brain Sci.* 2020;10(10):679. doi:10.3390/brainsci10100679
18. Lei S, Li J, Yu J, Li F, Pan Y, Chen X, et al. Porphyromonas gingivalis bacteremia increases the permeability of the blood-brain barrier via the Mfsd2a/Caveolin-1 mediated transcytosis pathway. *Int J Oral Sci.* 2023;15(1):3. doi:10.1038/s41368-022-00215-y
19. Nonaka S, Kadowaki T, Nakanishi H. Secreted gingipains from Porphyromonas gingivalis increase permeability in human cerebral microvascular endothelial cells through intracellular degradation of tight junction proteins. *Neurochem Int.* 2022;154:105282. doi:10.1016/j.neuint.2022.105282
20. Gui MJ, Dashper SG, Slakeski N, Chen YY, Reynolds EC. Spheres of influence: Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles. *Mol Oral Microbiol.* 2016;31(5):365-378. doi:10.1111/omi.12134
21. Hao X, Li M, Zhang H, Li S, Wang J, Luo Y, et al. Porphyromonas gingivalis infection accelerates Alzheimer's pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Brain Behav Immun.* 2022;102:87-102. doi:10.1016/j.bbi.2022.02.012
22. Ramazonova, Gulrukh, and Tatyana Mun. "Hygienic condition of oral cavity in employees of oil and gas processing plant of Kashkadarya region." Collection of scientific papers «SCIENTIA» May 23, 2025; New York, USA (2025): 346-347.
22. Kantarci A, Tognoni CM, Yaghmoor W, Marghalani A, Stephens D, Ahn JY, et al. Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):18561. doi:10.1038/s41598-020-75517-4
23. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with Porphyromonas gingivalis promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):11759. doi:10.1038/s41598-017-12173-1
24. Verma A, Azhar G, Patyal P, Zhang X, Wei JY. Porphyromonas gingivalis-lipopolysaccharide induced caspase-4 dependent noncanonical inflammasome activation drives Alzheimer's disease pathologies. *Cells.* 2025;14(11):804. doi:10.3390/cells14110804
25. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204941. doi:10.1371/journal.pone.0204941
26. Liu S, Butler CA, Ayton S, Reynolds EC, Dashper SG. Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Crit Rev Microbiol.* 2024;50(2):127-137. doi:10.1080/1040841X.2022.2163613
27. Gil-Montoya JA, Gerez-Muñoz MJ, Triviño-Ibáñez E, et al. Association between periodontal disease and Alzheimer's disease: a scoping review. *Front Aging Neurosci.* 2025;17:1588008. doi:10.3389/fnagi.2025.1588008
28. Kaliamoorthy S, Nagarajan M, Sethuraman V, Jayavel K, Perumal S, Rajan M. Association of Alzheimer's disease and periodontitis - a systematic review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Med Pharm Rep.* 2022;95(2):144-151. doi:10.15386/mpr-2278
29. Wang Y, Chen L, Zhang L, et al. Meta analysis of the correlation between periodontal health and cognitive impairment in the older population. *Heliyon.* 2024;10(9):e30576. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e30576
30. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):56. doi:10.1186/s13195-017-0282-6
31. Kong L, Li J, Gao L, Zhao Y, Chen W, Wang X, et al. Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis. *Oral Dis.* 2023;29(8):3677-3687. doi:10.1111/odi.14348

32. Khabilov, N., F. Usmonov, and T. Mun. "Assessment of changes in the quality of life of patients with dentition defects before and after prosthetics and dental implantation using an implant implant. uz." *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences* 2.6 (2022).
33. Мун, Т. О., et al. "Влияние цифровых технологий на протезирование зубов в ортопедической стоматологии." Конференции. Vol. 1. No. 1. 2024.
33. Fu YD, Chen HY, Lin CH, Lin CY, Gao YC, Hsu CC, et al. Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis. *Taiwan J Psychiatry*. 2023;37(2):78-85.
34. Wang H, Zhou X, Wu M, et al. Periodontitis-induced neuroinflammation and cognitive impairment in mice. *J Periodontol*. 2020;91(9):1186-1196. doi:10.1002/JPER.19-0613
35. Ma X, Shin YJ, Yoo JW, Park HS, Kim DH. Extracellular vesicles derived from *Porphyromonas gingivalis* induce trigeminal nerve-mediated cognitive impairment. *J Adv Res*. 2023;54:293-303. doi:10.1016/j.jare.2023.02.006
36. Ramazonova, G. E., and T. O. Mun. "Neft va gaz qayta ishlash zavod ishchilarining tishlari qattiq to'qimasiga ksenobiotiklarni ta'siri." Конференции. Vol. 1. No. 1. 2024.
37. Haditsch U, Roth T, Rodriguez L, Hancock S, Cecere T, Nguyen M, et al. Alzheimer's disease-like neurodegeneration in *Porphyromonas gingivalis* infected neurons with persistent expression of active gingipains. *J Alzheimers Dis*. 2020;75(4):1361-1376. doi:10.3233/JAD-200393

Для цитирования: Мун Т.О., Назарова У.И. Взаимосвязь хронического пародонтита и болезни Альцгеймера: современные данные о механизмах и клинических доказательствах (литературный обзор) // Вестник фундаментальной и клинической медицины. – 2026. – № 2(22). – С. 506–513. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.18708205>