

Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности

Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцев, Н.В. Ли

ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: идентифицировать факты, способствующие развитию преждевременной родовой деятельности, в связи с выявленными у беременных болезнями периодонта, рассмотреть вопросы их потенциального влияния на течение беременности.

Основные положения. Несмотря на все достижения современной медицины, ежегодно 15 миллионов детей рождаются раньше положенного срока, и число недоношенных детей увеличивается. Известны факторы риска преждевременных родов, к которым относят наличие преждевременных родов в анамнезе, негроидную расу, низкий индекс массы тела у матери и, в последние годы, болезни периодонта — гингивит и периодонтит. Заболевания периодонта вызываются многочисленными грамотрицательными и анаэробными бактериями, такими как *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*. Многими исследователями изучалась взаимосвязь между болезнями периодонта и неблагоприятными исходами беременности. Потенциальное влияние болезней периодонта может быть объяснено двумя механизмами: транслокацией периодонтальных патогенов к фетоплацентарной системе либо воздействием воспалительных медиаторов.

Заключение. Оценка не только акушерской и гинекологической патологии, но и наличия экстрагенитальных заболеваний — важный аспект прегравидарной подготовки. Изучение влияния заболеваний периодонта на развитие преждевременных родов будет способствовать снижению числа недоношенных детей, а также пониманию многофакторного патогенеза преждевременных родов. Тесное взаимодействие врачей акушеров-гинекологов и стоматологов — это важная часть мультидисциплинарного подхода к ведению беременных и разработки клинических рекомендаций.

Ключевые слова: преждевременные роды, болезни периодонта, гингивит, периодонтит.

Вклад авторов: Карахалис Л.Ю. — разработка концепции статьи, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Иванцев Н.С., Ли Н.В. — написание черновика рукописи, разработка методологии, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С., Ли Н.В. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 21–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25

Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes

L.Yu. Karakhalis, N.S. Ivantsiv, N.V. Li

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

ABSTRACT

Objective of the Review: To identify the facts contributing to premature delivery in patients with periodontal diseases; to discuss their potential impact over the course of pregnancy.

Key Points. Despite all the achievement in contemporary medicine, annually 15 million children are born preterm, and the number of preterm babies is growing. The known risk factors of premature delivery are a history of premature deliveries, black race, low maternal body mass index, and (lately) periodontal diseases — gingivitis and parodontitis. Periodontal diseases are caused by numerous gram-negative and anaerobic bacteria such as *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*. Numerous attempts were made to study the relations between periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. The potential impact from periodontal diseases can be explained with two mechanisms: periodontal pathogens translocation to the fetoplacental system, or interaction between inflammatory mediators.

Conclusion. Assessment not only of an obstetrician and gynaecological pathology, but also of the presence of extragenital diseases is an essential component of the preconception planning. The study of the impact from periodontal diseases over premature delivery will facilitate the reduction in the number of preterm babies, and the understanding of the multifactorial pathogenesis of a premature delivery. Close

Карахалис Людмила Юрьевна (**автор для переписки**) — профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>. E-mail: lomela@mail.ru

Иванцев Наира Саркисовна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0003-4381-5958>. E-mail: nari_80@mail.ru

Ли Наталья Викторовна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0002-0368-9750>. E-mail: selinanv@yandex.ru



cooperation between obstetrician-gynaecologists and dentists is an essential part of a multidisciplinary approach to pregnancy management and development of clinical recommendations.

Keywords: premature delivery, periodontal diseases, gingivitis, periodontitis.

Contributions: Karakhalis, L.Yu. — article concept, data analysis and interpretation, review of critically important material, approval of the final article version, cohesion of all parts of the article; Ivantsiv, N.S. and Li, N.V. — draft manuscript, development of the approach, cohesion of all parts of the article.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Karakhalis L.Yu., Ivantsiv N.S., Li N.V. Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 21–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25

За последние 25 лет наши представления о состояниях, обусловленных болезнями периодонта, значительно расширились. На сегодняшний день гингивит и периодонтит рассматриваются как заболевания, не только затрагивающие ткани полости рта, но и ассоциированные с различными патологиями и состояниями [1]. Так, согласно опубликованным данным, инфекции периодонта повышают риск неблагоприятного исхода беременности (НИБ) [2].

Настоящий обзор идентифицирует факты, способствующие развитию преждевременной родовой деятельности, в связи с выявленными у беременных болезнями периодонта. Обсуждаются вопросы потенциального влияния болезней периодонта на течение беременности.

БОЛЕЗНИ ПЕРИОДОНТА КАК ФАКТОР РИСКА ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Внимание исследователей в основном сфокусировано на возможной связи заболеваний периодонта с преждевременными родами, низким весом младенца при рождении, малым гестационным возрастом и преэклампсией. Отдельные публикации посвящены гестационному СД и гибели плода. Помимо повышенной опасности материнской, фетальной или неонатальной летальности и заболеваемости, осложненные беременности приводят к череде долгосрочных последствий для ребенка, например респираторному дистрессу, нарушению моторных навыков, когнитивным расстройствам, а также сердечно-сосудистым и метаболическим нарушениям [3, 4].

Относительно высокая распространенность болезней периодонта, особенно гингивита, среди беременных женщин [5, 6] делает особенно важным мультидисциплинарный подход к ведению данной категории пациенток.

ВОСПАЛЕНИЕ ПЕРИОДОНТА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Имеются доказательства влияния воспаления периодонта на течение беременности. Как известно, во время беременности происходит значительное изменение уровней женских половых гормонов [7]. С одной стороны, к концу третьего триместра прогестерон и эстроген достигают пиковых значений, соответственно в 10 и 30 раз выше наблюдаемых при обычном менструальном цикле [8]. С другой стороны, ткань периодонта является вероятной тканью-мишенью для гормонов (прогестерона и эстрогенов), поскольку в его клетках идентифицируются рецепторы к ним [9, 10].

На самом деле временное повышение уровней стероидных половых гормонов на протяжении гестации коррелирует с ростом распространенности, длительности и тяжести клинических проявлений воспаления гингивальной ткани. Локализованные воспалительные поражения (например, гранулема зуба на фоне беременности) регистрируются у 0,2–9,6% беременных женщин [11], тогда как более генерализованные воспалительные изменения, в частности гингивит беременных, встречаются чаще, поражая до трети

беременных женщин [12]. Выраженность клинических проявлений гингивита усиливается на втором и третьем месяце гестации [13]. Распространенность периодонтита у беременных женщин, согласно опубликованным данным, в значительной степени варьирует, достигая 61% [14].

За последнее десятилетие XX века были проведены многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, в которых пытались установить взаимосвязь между болезнями периодонта матери и НИБ. Болезни периодонта рассматриваются как факторы риска НИБ, включая преждевременные роды, задержку развития плода, низкий вес ребенка при рождении, а также осложнений беременности, например преэклампсии, гестационного СД [15]. Однако данные об эффективности терапии болезней периодонта в течение беременности противоречивы.

Два патогенетических механизма могут объяснить потенциальное влияние болезней периодонта на исходы беременности. Прежде всего, бактерии периодонта создают биопленку и непосредственно воздействуют на фетоплацентарную систему. Во-вторых, воспалительные медиаторы, доставляемые к фетоплацентарной системе, могут там приводить к развитию воспалительного ответа. Чтобы истолковать данные механизмы, использовались как животные модели, так и модели *in vitro* [16, 17].

Болезни периодонта — одни из наиболее распространенных воспалительных нарушений, поражающие ткани, окружающие зубы. Гингивит — умеренная форма заболевания периодонта, которая вызывает покраснение и отечность (воспаление) десен. Несмотря на то что гингивит локализован в пределах ткани десны, без нарушений тканей периодонта, все же существует риск развития периодонтита.

Периодонтит — тяжелая форма, она приводит к воспалительным изменениям эпителия десен, периодонтальной мембраны, дентального цемента и альвеолярного отростка. Утрата соединительной ткани и альвеолярного отростка может привести к потере зуба. Распространенность периодонтита составляет более 50% во взрослой популяции [18].

Заболевания периодонта вызываются многочисленными грамотрицательными и анаэробными бактериями, такими как *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*.

После проведения недавних эпидемиологических исследований было выдвинуто предположение, что периодонтит является фактором риска ряда системных заболеваний [19]: пневмонии, особенно аспирационной пневмонии в популяции пожилых людей [20], СД и атеросклероза [21]. Болезни периодонта также рассматриваются как фактор риска осложнений беременности.

За последние два десятилетия многими исследователями изучалась взаимосвязь между болезнями периодонта и НИБ. Потенциальное влияние болезней периодонта может быть

объяснено двумя механизмами: транслокацией периодонтальных патогенов к фетоплацентарной системе либо воздействием воспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α или простагландин E_2 (PGE $_2$).

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

На данных многочисленных эпидемиологических исследований основано предположение об имеющейся взаимосвязи между материнской заболеваемостью периодонта и повышенным риском различных НИБ, которые включают преждевременные роды, внутриутробную задержку развития плода, низкий вес младенца при рождении, а также осложнений беременности (гестационного СД и преэклампсии). Однако сохраняющиеся противоречия в опубликованных работах по связи материнской заболеваемости периодонта и НИБ могут быть обусловлены гетерогенностью вовлекаемых в исследования групп пациенток.

Женские половые гормоны, особенно прогестерон, играют важную роль в регулировании многих витальных процессов в период гестации, таких как имплантация эмбриона, сохранение беременности, гестационный иммунный ответ, индукция родовой деятельности, созревание шейки матки, но также они участвуют в воспалительных изменениях десны [22].

Согласно недавнему систематическому обзору, болезни периодонта являлись независимым фактором риска преждевременных родов и низкого веса ребенка при рождении [23, 24]. Систематический обзор и метаанализ S. Corbella и соавт., включавший 10 148 пациенток, показал, что ОШ составлял 1,78 (95%-ный ДИ: 1,58–2,01) для преждевременных родов, ОШ = 1,82 (95%-ный ДИ: 1,20–1,51) для низкого веса младенца при рождении и ОШ = 3,00 (95%-ный ДИ: 1,93–4,68) для преждевременных родов с низким весом при рождении [25].

При этом недавний метаанализ свидетельствует, что проведение периодонтальной терапии может снижать риски НИБ [26]. Сообщалось о строгой ассоциации между периодонтитом и преэклампсией.

В ходе метаанализа, который включал 15 исследований, установлена взаимосвязь болезней периодонта и преэклампсии (ОШ = 4,33, 95%-ный ДИ: 3,11–6,03, $p = 0,0008$) [27]. Схожие данные были получены и другими исследователями [5, 28, 29]. Кроме того, в метаанализе [30] обнаружена взаимосвязь между болезнями периодонта и гестационным СД. Авторами сообщалось о более чем двукратном повышении частоты гестационного СД у женщин с периодонтитом.

Интересны также результаты серии эпидемиологических исследований, показавшие взаимосвязь здоровья ротовой полости с женским и мужским бесплодием [31, 32].

Вместе с тем рядом исследований продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между болезнями периодонта и НИБ. Так, например, S. Abati и соавт., основываясь на многоцентровом эпидемиологическом исследовании, сообщают о незначительной связи между болезнями периодонта и НИБ [33].

Данные об эффективности стоматологических вмешательств во время беременности противоречивы. Некоторые исследователи считают эффективным стоматологическое лечение во время беременности [26], тогда как большинство авторов сходятся во мнении, что терапия стоматологических заболеваний не снижает частоту НИБ, но при этом может быть рекомендована как программа антенатальной помощи [4]. Хотя связь между стоматологическим лечением и гестационным СД не установлена, показано, что консервативная терапия не снижает уровень гликированного гемоглобина у небеременных женщин с СД 2 типа [34].

Поскольку существует множество факторов, влияющих на частоту и тяжесть проявлений НИБ (материнский возраст, масса тела, курение, акушерский анамнез, социально-экономические факторы), дизайн проводимого анализа должен быть тщательно продуман [35].

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ МИКРОБИОМ И ПАТОГЕНЫ ПОЛОСТИ РТА

Изучение плацентарного микробиома показало, что плацента не стерильна и обладает уникальным микробиомом. J. Ни и соавт. идентифицировали грамположительные и грамотрицательные бактерии в базальной пластине человеческой плаценты [36, 37]. K. Aagaard и соавт. (2014) исследовали 320 плацент с использованием метагеномной технологии и установили, что плацентарный микробиом в большей степени соотносим с микробиомом ротовой полости, чем с микробиомами кишечника, полости носа, кожи, урогенитального тракта [38].

И хотя бактерии из ротовой полости не попадают в системную циркуляцию постоянно, ежедневная чистка зубов, использование зубной нити, а также стоматологические манипуляции могут приводить к транзитной бактериемии [39]. Потому система «мать — плод», особенно трофобласт, подвержена риску бактериальной инвазии, при этом не только сапрофитной флорой ротовой полости, но и патогенной, способной к транслокации в плаценту [40, 41].

Такие стоматологические заболевания, как гингивит, периодонтит, сопровождаются взаимодействием между иммунной системой человека и многочисленными видами микроорганизмов, включающих *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Pr. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*. P.S. Parthiban и соавт. (2018) сообщали о более высоком уровне ДНК патогенной флоры ротовой полости, определяемой у пациенток с преэклампсией, по сравнению с таковым в группе контроля [42]. Авторами другого исследования установлено наличие антигенов к *P. gingivalis* в плацентарной ткани и выдвинуто предположение, что колонизация *P. gingivalis* может способствовать дисфункции плаценты. Сообщалось также, что присутствие *P. gingivalis* было сопряжено с преэклампсией и другими осложнениями и НИБ [43].

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНЕЙ ПЕРИОДОНТА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Патогенез болезней периодонта и НИБ проявляется рядом механизмов. На сегодняшний день известны два из них: прямой и непрямой. Считается, что микробиом ротовой полости и патогенная флора периодонта диссимилируют фетоплацентарную систему. Потому непосредственное влияние бактерий ротовой полости на НИБ исследуется на экспериментальных животных моделях и *in vitro*. Другой возможный механизм предполагает влияние воспалительных медиаторов, продуцируемых инфицированным периодонтом, на систему «плод — плацента» и миометрий.

Экспериментальные животные модели

Для изучения влияния болезней периодонта на осложнения беременности используются модели беременных животных. В нескольких работах в качестве модели использовались маленькие грызуны, инфицированные *P. gingivalis*. У беременных особей наблюдалась задержка развития плода, ассоциированная с повышенными отношением цитокинов Th1/Th2 и материнским уровнем ФНО- α в условиях оксидативного стресса, свойственного плаценте при преэклампсии [44, 45].

В другом исследовании продемонстрирована колонизация плаценты *P. gingivalis*, сопровождавшаяся различными дегенеративными и очаговыми некротическими изменениями [46]. *P. gingivalis* продуцировал биоактивные и патогенетические компоненты, такие как липополисахариды и протеазы, что ассоциировалось с НИБ в эксперименте на животных моделях [47].

Безусловно, широко используемые экспериментальные модели грызунов имеют серьезные ограничения в силу анатомического строения ротовой полости и значимых отличий их микробиома от микробиома человека [48]. Кроме того, строение плаценты грызунов отличается от строения человеческой плаценты.

Несмотря на то что большинство исследователей обнаруживают связь заболеваний периодонта и НИБ, M.F. Fogacci и соавт. (2016) не нашли подтверждения в своем исследовании на экспериментальной модели крыс Wistar [49].

Модели *in vitro*

Использование экспериментальных моделей *in vitro* позволило открыть молекулярные механизмы, лежащие в основе вызванных болезнями периодонта НИБ. Наиболее часто применяются клетки человеческого трофобласта и периодонтальных бактерий или бактериальных компонентов. В недавнем исследовании установлено, что инфицирование *P. gingivalis* клеток вневорсинчатого трофобласта (HTR-8) индуцирует апоптоз и G1-арест посредством ERK1/2, p38 и c-Jun N-терминальных протеинкиназ [49]. Кроме того, в работе H. Rep и соавт. (2016) показано, что инфекция *P. gingivalis* вызывает секрецию ИЛ-8 и ИФН- γ HTR-8 в клетках [50].

Однако при культивировании *P. gingivalis* с живыми клетками оценка их влияния на трофобласт может быть неадекватной в силу их анаэробной природы. Липополисахариды (ЛПС) — один из основных компонентов мембраны грамотрицательных бактерий, оказывающий патогенетическое и иммуностимулирующее воздействие. *P. gingivalis*-ЛПС вызывают продукцию ИЛ-6, ИЛ-8 в клетках хориона через TLR-2-сигнальный путь [51]. Последующая стимуляция HTR8/SVneo клеток приводит к повышенной экспрессии ИЛ-8, ФНО- α и COX-2 [52].

Адекватная инвазия вневорсинчатого трофобласта — важный компонент успешной беременности. Исследователи сообщали, что комбинация *P. gingivalis*-ЛПС и никотина [53] или растворимых факторов метаболитов *P. gingivalis*-ЛПС [54] в значительной степени снижает инвазивную активность HTR8/SVneo клеток и изменяет клеточную морфологию. Согласно мнению этих авторов, *P. gingivalis* может подавлять инвазию трофобласта и последующее сосудистое ремоделирование.

Медиаторы воспаления, продуцируемые подслизистой оболочкой

Влияние воспалительных медиаторов, продуцируемых подслизистой оболочкой, на фетоплацентарную единицу и миометрий обусловлено бактериальной биопленкой, вызывающей как локальную, так и системную продукцию медиаторов воспаления. Воспалительные цитокины и медиаторы, включающие ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и PGE₂, продуцируются в поддесневой области [55] и затем попадают в системный кровоток.

Воспалительные цитокины вызывают острый воспалительный ответ, характеризующийся секрецией СРБ и фибриногена.

Согласно опубликованным данным, концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме женщин с умеренными или тяжелыми проявлениями болезней периодонта до зачатия были значительно повышены [56]. Эти воспалительные цитокины могут стимулировать децидуальные провоспалительные клетки и PGE₂, что приводит к сокращению мышц матки. Высокие уровни провоспалительных медиаторов в плазме и амниотической жидкости ассоциируются с НИБ [57–59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка не только акушерской и гинекологической патологии, но и наличия экстрагенитальных заболеваний — первоочередная задача при планировании беременности и ее протонировании. Изучение влияния заболеваний периодонта на развитие преждевременных родов будет способствовать снижению числа недоношенных детей, а также улучшению терапии воспалительных реакций. Тесное взаимодействие врачей акушеров-гинекологов и стоматологов — это важная часть мультидисциплинарного подхода к ведению беременных и разработки клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bobetsis Y.A., Graziani F., Gürsoy M. et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontology* 2000. 2020; 83(1): 154–74. DOI: 10.1111/prd.12294
- Figuero E., Han Y.W., Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms. *Periodontology* 2000. 2020; 83(1): 175–88. DOI: 10.1111/prd.12295
- Komine-Aizawa S., Aizawa S., Hayakawa S. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(1): 5–12. DOI: 10.1111/jog.13782
- Govindasamy R., Periyasamy S., Narayana M. et al. The influence of nonsurgical periodontal therapy on the occurrence of adverse pregnancy outcomes: a systematic review of the current evidence. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2020. 24(1): 7–14. DOI: 10.4103/jisp.jisp_228_19
- Gesase N., Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L. et al. The association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *Afr. Health Sci.* 2018; 18(3): 601–11. DOI: 10.4314/ahs.v18i3.18
- Sinha S., Bhat P.R., Govekar V.V. et al. Awareness and knowledge regarding maternal periodontal status and associated pregnancy outcomes among the gynecologists of Hubli-Dharwad. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2020; 24(4): 375–8. DOI: 10.4103/jisp.jisp_263_19
- Lan K.-C., Lai Y.-J., Cheng H.-H. et al. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2020; 18(1): 12. DOI: 10.1186/s12958-020-0569-5
- AbdulHussain G., Azizieh F., Makhseed M. et al. Effects of progesterone, dydrogesterone and estrogen on the production of Th1/Th2/Th17 cytokines by lymphocytes from women with recurrent spontaneous miscarriage. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 140: 103132. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103132

- Reyes L., Phillips P., Wolfe B. et al. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcome. *J. Oral Microbiol.* 2017; 10(1): 1374153. DOI: 10.1080/20002297.2017.1374153
- Prasanna J.S., Surnadhura C. Biochemical analysis of three biological fluids and its response to non-surgical periodontal therapy in pre and postmenopausal women with periodontitis. *J. Menopausal Med.* 2019; 25(3): 149–57. DOI: 10.6118/jmm.18179
- Wu M., Chen S.W., Jiang S.Y. Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 623427. DOI: 10.1155/2015/623427
- Yarkac F.U., Gokturk O., Demir O. Effect of non-surgical periodontal therapy on the degree of gingival inflammation and stress markers related to pregnancy. *J. Appl. Oral Sci.* 2018; 26: e20170630. DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0630
- Erchick D.J., Khatry S.K., Agrawal N.K. et al. Risk of preterm birth associated with maternal gingival inflammation and oral hygiene behaviours in rural Nepal: a community-based, prospective cohort study. *BMJ Open.* 2020; 10(8): e036515. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036515
- Turton M., Africa C.W.J. Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. *Int. Dent. J.* 2017; 67(3): 148–56. DOI: 10.1111/idj.12274
- Mohr S., Amylidi-Mohr S.K., Stadelmann P. et al. Systemic inflammation in pregnant women with periodontitis and preterm prelabor rupture of membranes: a prospective case-control study. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2624. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02624
- Ren H., Du M. Role of maternal periodontitis in preterm birth. *Front. Immunol.* 2017; 8: 139. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00139
- Calixto N.R., Alves C.M., Abreu L.M. et al. Detection of periodontal pathogens in mothers of preterm and/or low weight. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2019; 24(6): e776–81. DOI: 10.4317/medoral.23135

18. Hussain M., Stover C.M., Dupont A. P. *gingivalis* in periodontal disease and atherosclerosis — scenes of action for antimicrobial peptides and complement. *Front. Immunol.* 2019; 6: 45. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00045
19. Ahmad P., Arshad A.I., Bella E.D. et al. Systemic manifestations of the periodontal disease: a bibliometric review. *Molecules.* 2020; 25(19): 4508. DOI: 10.3390/molecules25194508
20. Khadka S., Khan S., King A. et al. Poor oral hygiene, oral microorganisms and aspiration pneumonia risk in older people in residential aged care: a systematic review. *Age Ageing.* 2021; 50(1): 81–7. DOI: 10.1093/ageing/afaa102
21. Helmi M., Goodson J.M., Hasturk H. et al. Annual alveolar bone loss in subjects with cardiovascular disease adjusting for associated systemic diseases and risk factors: a retrospective study. *BMC Oral Health.* 2020; 20(1): 28. DOI: 10.1186/s12903-020-1015-y
22. Altmäe S., Tamm-Rosenstein K., Esteban F.J. et al. Endometrial transcriptome analysis indicates superiority of natural over artificial cycles in recurrent implantation failure patients undergoing frozen embryo transfer. *Reprod. Biomed. Online.* 2016; 32(6): 597–613. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.03.004
23. Teshorme A., Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan. Afr. Med. J.* 2016; 24: 215. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.215.8727
24. Тригolos Н.Н., Михальченко В.Ф., Гавриков Л.К. и др. Риск преждевременных родов и низкого веса плода на фоне заболеваний парадонта и верхушечного периодонтита. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2011; 1(29): 32–4. [Trigolos N.N., Michalshenko V.F., Gavrikov L.K. et al. Risk of preterm labour and low-birth-weight infants due to periodontal disease and apical periodontitis. *Volgograd Journal of Medical Research.* 2011; 1(29): 32–4. (in Russian)]
25. Corbella S., Taschieri S., Francetti L. et al. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontology.* 2012; 100(2): 232–40. DOI: 10.1007/s10266-011-0036-z
26. Schwendicke F., Karimbux N., Allareddy V. et al. Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: a meta- and trial sequential analysis. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0129060. DOI: 10.1371/journal.pone.0129060
27. Giannakou K., Evangelou E., Papatheodorou S.I. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51(6): 720–30. DOI: 10.1002/uog.18959
28. Jaiman G., Novak P.A., Sharma S. et al. Maternal periodontal disease and preeclampsia in Jaipur population. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2018; 22(1): 50–4. DOI: 10.4103/jisp.jisp_363_15
29. Dunn A.B., Hanson L., VandeVusse L. et al. Through the microbial looking glass: premature labor, preeclampsia, and gestational diabetes: a scoring review. *J. Perinat. Neonatal Nurs.* 2019; 33(1): 35–51. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000375
30. Abariga S.A., Whitcomb B.W. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 344. DOI: 10.1186/s12884-016-1145-z
31. Khanna S.S., Dhaimeda P.A., Malhotra S. Oral health status and fertility treatment including IVF. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2017; 67(6): 400–4. DOI: 10.1007/s13224-017-1025-0
32. Kellesarian S.V., Yunker M., Malmstorm H. et al. Male infertility and dental health status: a systematic review. *Am. J. Mens Health.* 2018; 12(6): 1976–84. DOI: 10.1177/1557988316655529
33. Abati S., Villa A., Cetin I. et al. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(4): 369–72. DOI: 10.3109/14767058.2012.733776
34. Mizuno H., Ekuni D., Maruama T. et al. The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188171. DOI: 10.1371/journal.pone.0188171
35. da Silva H.E.C., Stefani C.M., de Santos Melo N. et al. Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Syst. Rev.* 2017; 6(1): 197. DOI: 10.1186/s13643-017-0587-3
36. Hu J., Benny P., Wang M. et al. Intrauterine growth restriction is associated with unique features of the reproductive microbiome. *Reprod. Sci.* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s43032-020-00374-5
37. Kamińska D., Gajecka M. Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated? *Benef. Microbes.* 2017; 8(3): 327–43. DOI: 10.3920/BM2015.0174
38. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(237): 237ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
39. Costa F.O., Costa A.A., Cota L.O.M. The use of interdental brushes or oral irrigators as adjuncts to conventional oral hygiene associated with recurrence of periodontitis in periodontal maintenance therapy: a 6-year prospective study. *J. Periodontol.* 2020; 91(1): 26–36. DOI: 10.1002/JPER.18-0637
40. Орлова В.С., Набережнев Ю.И., Калашникова И.В. Современные представления о механизмах инфицирования плодово-плацентарного комплекса как причине преждевременных родов. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2010; 16(87-11): 5–11. [Orlova V.S., Naberezhnev Yu.I., Kalashnikova I.V. Modern conception of mechanisms of fetoplacental system as a cause of preterm birth. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series.* 2010; 16(87-11): 5–11. (in Russian)]
41. Железова М.Е., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П. и др. Роль орально-кишечного микробиома в развитии акушерских осложнений. *Практическая медицина.* 2018; 6(16): 13–19. [Zhelezova M.E., Maltseva L.I., Zephirova T.P. et al. Role of oral-intestinal microbiome in the development of obstetric complications. *Practical Medicine.* 2018; 6(16): 13–19. (in Russian)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-13-19
42. Parthiban P.S., Mahendra J., Logaranjani A. et al. Association between specific periodontal pathogens, Toll-like receptors-4, and nuclear factor-κB expression in placental tissues of pre-eclamptic women with periodontitis. *J. Investig. Clin. Dent.* 2018; 9(1): e12265. DOI: 10.1111/jicd.12265
43. Vanterpool S.F., Been J.V., Houben M.L. et al. *Porphyromonas gingivalis* within placental villous mesenchyme and umbilical cord stroma is associated with adverse pregnancy outcome. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146157. DOI: 10.1371/journal.pone.0146157
44. Phillips P., Brown M.B., Progulsk-Fox A. et al. *Porphyromonas gingivalis* strain-dependent inhibition of uterine spiral artery remodeling in the pregnant rat. *Biol. Reprod.* 2018; 99(5): 1045–56. DOI: 10.1093/biolre/boy119
45. Tavarra T., Phillips P.L., Wu X.-J. et al. Fetal growth restriction is a host specific response to infection with an impaired spiral artery remodeling-inducing strain of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 14606. DOI: 10.1038/s41598-020-71762-9
46. Takii R., Kadowaki T., Tsukuba T. et al. Inhibition of gingipains prevents *Porphyromonas gingivalis*-induced preterm birth and fetal death in pregnant mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 824: 48–56. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.01.028
47. Xue P., Zheng M., Gong P. et al. Single administration of ultra-low-dose lipopolysaccharide in rat early pregnancy induces TLR4 activation in the placenta contributing to preeclampsia. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124001. DOI: 10.1371/journal.pone.0124001
48. Leira Y., Iglesias-Rey R., Gómez-Lado N. et al. Periodontitis and vascular inflammatory biomarkers: an experimental in vivo study in rats. *Odontology.* 2020; 108(2): 202–12. DOI: 10.1007/s10266-019-00461-3
49. Fogacci M.F., da Silva Barbirato D., da Silva Furtado Amaral C. et al. No association between periodontitis, preterm birth, or intrauterine growth restriction: experimental study in Wistar rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(6): 749.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.008
50. Ren H., Li Y., Jiang H. et al. *Porphyromonas gingivalis* induces IL-8 and IFN-gamma secretion and apoptosis in human extravillous trophoblast derived HTR8/SVneo cells via activation of EKR1/2 and p38 signaling pathways. *Placenta.* 2016; 45: 8–15. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.06.010
51. Padron J.G., Reis C.A.S., Kendal-Wright C.E. The role of danger associated patterns in human fetal membrane weakening. *Front. Physiol.* 2020; 11: 602. DOI: 10.3389/fphys.2020.00602
52. Ao M., Miyauchi M., Furusho H. et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth in mice. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0137249. DOI: 10.1371/journal.pone.137249
53. Komine-Aizawa S., Hirohata N., Aizawa S. et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide inhibits trophoblast invasion in the presence of nicotine. *Placenta.* 2015; 36(1): 27–33. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.10.015
54. Hirohata N., Komine-Aizawa S., Tamura M. et al. *Porphyromonas gingivalis* suppresses trophoblast invasion by soluble factors. *J. Periodontol.* 2017; 88(12): 1366–73. DOI: 10.1902/jop.2017.170193
55. Asaad F., Garaicoa-Pazmiño C., Dahlin C. et al. Expression of microRNAs in periodontal and perimplant diseases: a systemic review and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(11): 4147. DOI: 10.3390/ijms21114147
56. Jiang H., Zhang Y., Xiong X. et al. Salivary and serum inflammatory mediators among pre-conception women with periodontal disease. *BMC Oral Health.* 2016; 16(1): 131. DOI: 10.1186/s12903-016-0306-9
57. Park H., Park K.H., Kim Y.M. et al. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1): 146. DOI: 10.1186/s12884-018-1780-7
58. Park H., Hong S., Yoo H.N. et al. The identification of immune-related plasma proteins associated with spontaneous preterm delivery and intra-amniotic infection in women with premature cervical dilation or an asymptomatic short cervix. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35(7): e26. DOI: 10.3346/kms.2020.35.e26
59. Nikbakht R., Moghadam E.K., Nasirkhani Z. Maternal serum levels of C-reactive protein at early pregnancy to predict fetal growth restriction and preterm delivery: a prospective cohort study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2020; 18(3): 157–64. DOI: 10.18502/ijrm.v18i3.6710

Поступила / Received: 16.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 26.01.2021