

УДК 616.8-005;616.314.2

https://doi.org/10.33619/2414-2948/110/17

ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ РТА НА ПРОГНОЗ И ТЯЖЕСТЬ ИНСУЛЬТА

©Юсупов Ф. А., ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук,
Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru

©Юлдашев А. А., ORCID: 0000-0002-4179-9205, SPIN-код: 6005-0664, Ошский
государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, akmal.yuldashev.2017@list.ru

©Юсупов А. Ф., ORCID:0000-0002-6449-8229 Ошский государственной университет,г.
Ош,Кыргызстан, abdulhakimusupov88@gmail.com

©Абдыкадыров М. Ш., ORCID:0000-0001-5549-3832, Ошский государственный
университет, г. Ош, Кыргызстан, aratingo@mail.ru

THE EFFECT OF ORAL MICROBIOTA ON THE SEVERITY AND PROGNOSIS OF STROKE

©Yusupov F., ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN code: 7415-1629, Dr. habil.,
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru

©Yuldashev A., ORCID: 0000-0002-4179-9205, SPIN code: 6005-0664, Osh State University, Osh,
Kyrgyzstan, akmal.yuldashev.2017@list.ru

©Yusupov A., ORCID:0000-0002-6449-8229 Osh State University,
Osh, Kyrgyzstan, abdulhakimusupov88@gmail.com

©Abdykadyrov M., ORCID:0000-0001-5549-3832, Osh State University,
Osh, Kyrgyzstan, aratingo@mail.ru

Аннотация. Микробиома полости рта играет важную роль в развитии и прогрессировании различных соматических заболеваний, включая инсульт. Исследования показывают, что бактерии, обитающие в ротовой полости, могут проникать в кровоток и способствовать воспалительным процессам, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Обнаружено, что в 79% исследованных тромбов, связанных с инсультом, были найдены ДНК бактерий, обычно обитающих в ротовой полости, таких как стрептококки вида Viridans. Пародонтопатогенные микроорганизмы могут вызывать хроническое воспаление и способствовать развитию атеросклероза, что является одним из основных факторов риска инсульта. Дисбактериоз полости рта также ассоциируется с повышением уровня провоспалительных цитокинов, что может усугублять состояние сосудов и увеличивать вероятность тромбообразования. Таким образом, поддержание здоровья полости рта и своевременное лечение стоматологических заболеваний могут оказать значительное влияние на снижение риска инсульта. Понимание взаимосвязи между микробиомом полости рта и состоянием сердечно-сосудистой системы открывает новые горизонты для разработки профилактических мер и терапевтических подходов к лечению пациентов с высоким риском инсульта.

Abstract. The microbiome of the oral cavity plays an important role in the development and progression of various somatic diseases, including stroke. Studies show that bacteria living in the oral cavity can enter the bloodstream and contribute to inflammatory processes, which increases the risk of cardiovascular disease and stroke. It was found that in 79% of the studied stroke-related blood clots, DNA of bacteria commonly found in the oral cavity, such as streptococci of the Viridans species, was found. Periodontal pathogenic microorganisms can cause chronic inflammation and contribute to the development of atherosclerosis, which is one of the main risk

factors for stroke. Dysbiosis of the oral cavity is also associated with an increase in the level of proinflammatory cytokines, which can worsen the condition of blood vessels and increase the likelihood of thrombosis. Thus, maintaining oral health and timely treatment of dental diseases can have a significant impact on reducing the risk of stroke. Understanding the relationship between the oral microbiome and the state of the cardiovascular system opens up new horizons for the development of preventive measures and therapeutic approaches to the treatment of patients at high risk of stroke.

Ключевые слова: инсульт, микробиота полости рта, факторы риска, прогноз.

Keywords: stroke, oral microbiota, risk factors, prognosis.

Инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидности во всем мире [1]. Примерно 30–50% выживших после инсульта имеют тяжелую инвалидизацию [2]. Несмотря на достижения в области здравоохранения и повышение осведомленности, инсульт продолжает представлять собой серьезную проблему для здоровья [3]. Здоровье полости рта, по-видимому, тесно связано с общим состоянием здоровья человека. По данным Всемирной стоматологической федерации, здоровье полости рта определяется следующим образом: «Здоровье полости рта многогранно и включает в себя способность говорить, улыбаться, обонять, пробовать на вкус, трогать, жевать, глотать и передавать спектр эмоций через мимику с уверенностью и без боли, дискомфорта и заболевания черепно-лицевого комплекса» [4].

Ротовая полость действует как окно в общее состояние здоровья организма. Бактерии изо рта могут вызвать инфекцию в другой части тела, когда иммунитет хозяина нарушен болезнью или медицинским лечением. Микробиоту можно разделить на такие категории, как микробиота кишечника, полости рта, дыхательных путей и микробиоты кожи в зависимости от конкретных локализованных областей. Микробиом полости рта представляет собой сообщество симбиотических, комменсальных и условно-патогенных микроорганизмов, обычно существует в виде биопленки и играет решающую роль в поддержании гомеостаза и защитной функции ротовой полости. С недавнего времени изучение микробиоты ротовой полости человека с целью разработки новых диагностических и терапевтических подходов стало новым перспективным направлением исследований в области персонализированной медицины [5].

Достижения в области метагеномики и высокопроизводительных технологий секвенирования значительно расширили наше понимание состава и функций микробиома, выявив сложные взаимодействия между хозяином и микробами, которые могут влиять на здоровье и болезнь [6].

Микробиом полости рта представляет собой очень разнообразное сообщество микроорганизмов, населяющих полость рта человека [7].

К ним относятся бактерии, археи, грибы, простейшие и вирусы, общее число которых оценивается более чем в 700 [8]. Микробиом полости рта человека преимущественно состоит из представителей типов Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes и Fusobacteria. Пятью основными родами, идентифицированными в полости рта, являются Streptococcus, Prevotella, Veillonella, Neisseria и Haemophilus [9, 10].

Микробиом полости рта проявляет индивидуальность и относительную стабильность у здоровых людей [11].

Тем не менее, на состав и пропорцию микроорганизмов могут влиять или изменять различные факторы, включая наследственность, пищевые привычки, курение, употребление алкоголя, заболевания полости рта, социально-экономический статус, использование противомикробных препаратов и беременность [12-16].

Системное воспаление и лечение также влияют на здоровье полости рта, так как ксеростомия, нарушается баланс микроорганизмов полости рта [17].

С момента открытия микробиоты было проведено множество исследований, посвященных роли, которую она играет в здоровье и болезнях. Для поддержания гомеостаза и контроля иммунологического ответа микробные популяции живут в симбиозе с хозяином. Во рту человека обитают самые разнообразные микробиомы в организме человека, включая вирусы, грибки, простейших, архей и бактерии. Бактерии ответственны за два самых распространенных бактериальных заболевания человека: кариес зубов (кариес) и пародонтоз (заболевания десен). Археи ограничены небольшим числом видов метаногенов, в то время как было обнаружено около 1000 видов бактерий, с представителями типов Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes и Tenericutes, а также некультивируемых отделов GN02, SR1 и TM7. Около половины бактерий полости рта еще не культивированы, и для всестороннего описания бактериального сообщества полости рта успешно используются методы, не зависящие от культуры [18].

Микробы полости рта оказывают важное влияние на микробиом человека и здоровье человека. Взаимодействие и баланс различных микробов полости рта помогает организму противостоять вторжению внешних раздражителей, а нарушение регуляции микробного гомеостаза полости рта приведет к заболеваниям полости рта и системным заболеваниям [19]. Это определение подчеркивает важность здоровья полости рта как важнейшего компонента общего здоровья и благополучия.

В последние годы все чаще подчеркивается важность ухода за полостью рта у пациентов с инсультом, и исследования подчеркивают этот важнейший аспект в содействии выздоровлению пациентов [20]. Из-за своих последствий и распространенности инсульт остается существенной причиной инвалидности среди пожилого населения: примерно 75% выживших после инсульта испытывают дисфункцию, а 15–30% страдают от тяжелой инвалидности [21]. Двигательные расстройства особенно парез верхних конечностей при инсульте препятствует проведению гигиены полости рта [22]. В дополнение к этим проблемам, связанный с инсультом орофациальный двигательный дефицит, включая слабую силу губ, уменьшенное давление на язык и снижение эффективности жевания, отрицательно влияют на выведение остатков пищи из полости рта и ухудшает состояние полости рта [23]. Накопление остатков пищи может в дальнейшем привести к галитозу, кариесу и повышенному риску различных микробных инфекций [24]. Syrjänen et al. впервые связь между здоровьем полости рта и инфарктом головного мозга была исследована в 1989 году. Результаты показывают, что тяжелые стоматологические инфекции были связаны с ИИ у пациентов мужского пола [25].

Максимова М. Ю. и соавторы исследовали 100 пациентов ишемическим инсультом в кароидном бассейне с давностью 6-48 часов и при этом отмечено, что пациенты с ИИ уделяли меньше внимания гигиене полости рта, реже стали чистить зубы почти половина больных начали чистить зубы со 2 и 3 дня чем от момента начало [26].

Пародонтит и инсульт. Согласно недавнему эпидемиологическому исследованию, проведенному в 2023 году, предполагаемая совокупная распространенность пародонтита составляет почти 60%, а его тяжелая стадия затрагивает примерно 24% [27].

Хронические воспалительные состояния, такие как пародонтит и гингивит, могут способствовать атеросклерозу, что увеличивает риск инсульта [28]. Пародонтит связан с повышенным риском ишемического инсульта, и риск может быть особенно высок среди молодых людей с необъяснимой этиологией инсульта. Поразительно, но в последние десятилетия заболеваемость и распространенность ишемического инсульта среди молодого населения увеличиваются [29].

Наиболее важные модифицируемые факторы риска для молодых людей тесно связаны с образом жизни, включая отсутствие физической активности, курение и ожирение, хотя установленная гипертензия и диабет также являются важными факторами [30].

Пародонтит является распространенной инфекцией полости рта с высокой распространенностью от 45% до 50% в целом, при этом наиболее тяжелая форма поражает 11,2% населения мира [31]. Пародонтит независимо ассоциирован с увеличением риска ишемического инсульта в 4,34 раза [32]. *Porphyromonas gingivalis* (Pg) является анаэробной грамотрицательной бактерией полости рта и является одной из основных бактерий, участвующих в патогенезе пародонтита [33]. Изъязвление десен пародонтальных карманов во время стоматологической деятельности вызывает кровотечение [34] и провоцирует малозумную, транзиторную и повторяющуюся бактериемию [35].

Попадая в циркуляцию, пародонтальные бактерии могут распространяться в отдаленные участки тела и гнездиться в поврежденных тканях, как это наблюдается при атеротромботических поражениях [36].

Конкретные роды, включая *Porphyromonas*, *Treponema*, *Campylobacter*, *Eubacterium* и *Tannerella*, были идентифицированы на высоких уровнях в локализациях пародонтита, в то время как другие роды, такие как *Veillonella*, *Neisseria*, *Rothia*, *Corynebacterium* и *Actinomyces*, были высоко распространены в здоровой десневой борозде [37]. Большинство исследований указывают на корреляцию между распространенностью пародонтита и возникновением инсульта. Тем не менее, ряд исследований также показал, что эта корреляция не является универсальной или что она специфична для определенного подтипа инсульта [28, 38].

Плохая гигиена полости рта связана с повышенным риском развития метаболических нарушений, что, в свою очередь, может увеличить риск инсульта [39]. Многолетнее когортное исследование показало, что воспаление десен также может быть независимым фактором риска инсульта [40]. Системная воспалительная реакция повышена у пациентов с пародонтитом по сравнению с пациентами без пародонтита, что указывает на устойчивую корреляцию с заболеваниями, чувствительными к уровню хронического воспаления. Бактериальные липополисахариды, высвобождаемые в кровоток у пациентов с хроническими инфекциями, такими как пародонтит, индуцируют выработку белков острой фазы, таких как С-реактивный белок (СРБ) [41]. Хроническое повышение уровня СРБ у пациентов с пародонтитом способствует усугублению воспалительных процессов, протекающих внутри атеросклеротических бляшек. Принято считать, что воспаленные бляшки нестабильны и склонны к разрыву, повышая риск цереброваскулярных событий [42]. Большинство возбудителей пародонта представляют собой грамотрицательные, облигатные анаэробные бактерии, населяющие пародонтальные карманы [43].

К наиболее значимым возбудителям пародонта относятся *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* и *Fusobacterium nucleatum* [44]. Имеются данные о более высоком содержании *P. gingivalis* у пациентов с инсультом. *A. actinomycetemcomitans* был выше у пациентов с диабетической нефропатией, а также ассоциировался с более высокой частотой инфаркта головного мозга. Кроме того, было показано, что ЛПС *P. gingivalis* способствует активации тромбоцитов Cdc42, а также

ухудшает свертываемость крови [45]. Положительный титр сывороточных антител к *Campylobacter rectus* ассоциирован с наличием церебральных микрокровоизлияний у пациентов с острым инсультом. Исследование показало, что уровни *P. gingivalis* и *T. forsythia* были ниже у лиц с высоким уровнем мультиморбидности, включая инсульт [46].

Хроническое воспаление. Новые данные подчеркивают ключевую роль воспаления в развитии инсульта, при этом воспалительные заболевания полости рта потенциально играют фундаментальную роль [47]. Системное воспаление в настоящее время считается одной из ключевых теорий, объясняющих влияние дисбактериоза полости рта на другие органы и ткани, а также его негативный вклад в развитие многих системных заболеваний [48-50].

Пародонтит, как определено на последнем Всемирном семинаре в 2017 году, является хроническим многофакторным воспалительным заболеванием, связанным с дисбиотическими биопленками зубного налета и характеризующимся прогрессирующим разрушением зубочелюстного аппарата [51]. Распознавание организмом пародонтальных патогенов приводит к усилению клональной экспансии и обилию иммунных клеток, таких как моноциты, В- и Т-лимфоциты, а также дендритные клетки в тканях полости рта [52]. Важную роль в этом процессе сыграл моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), который способствует активации и набору иммунных клеток в пародонтальные карманы [53]. Кроме того, повреждение эпителиальных клеток десны может приводить к дополнительному набору нейтрофилов за счет активации хемокинового рецептора 2 (CXCR2) [54]. Цитокины секретируются мононуклеарными фагоцитами, антигенпрезентирующими клетками, лимфоцитами и нейтрофилами. Наиболее изученные провоспалительные цитокины и тканевые повреждающие агенты в системе кровообращения, такие как ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-17, Th17, ИФН- γ , GM-CSF, G-CSF, ИЛ-8, ФНО- α и MCP1, высвобождаются во время ответа тканей полости рта после инвазии патогена [55]. Фибробласты, остеокласты и остеобласты способны привлекать иммунные клетки за счет активации ключевого воспалительного регулятора NLRP3, который связан с заболеваниями полости рта и системными заболеваниями [56]. Инфламмосомы входят в состав воспалительных комплексов, которые реагируют на патогены или повреждение клеток созреванием провоспалительных цитокинов [56, 57].

Пародонтит является широко распространенным хроническим мультифакториальным воспалительным заболеванием, регулируемым иммунным ответом хозяина против колонизации патогенных бактерий вокруг зубов. Воспалительная реакция и микробный дисбактериоз вырабатывают провоспалительные цитокины, которые могут достигать мозга и способствовать местным изменениям [58]. В частности, что касается атеросклероза, стойкие микробные инфекции в стенках сосудов создают провоспалительную среду, потенциально вызывая аутоиммунные реакции против сосудистых клеток и эндотелиальной дисфункции, тем самым инициируя атеросклероз [59, 60].

Артериальная гипертензия. Установлены связи между гипертензией и специфическими бактериями, включая *Actinobacillus*, *Aggregatibacter*, *Atopobium*, *Bulleidia*, *Cupriavidus*, *Desulfomicrobium*, *Eikenella*, *Euzebya*, *Kingella*, *Moraxella*, *Olsenella*, *Pasteurella*, *Pelomonas* и *Selenomonas*. Патогены, связанные с пародонтитом, такие как *Porphyromonas*, *Fusobacterium* и *Treponema*, более многочисленны в поддесневых бляшках участников HTN и положительно коррелируют с уровнями ИЛ-6 и/или СРБ [61]. Считается, что основной механизм, с помощью которого дисбиоз микробиома полости рта негативно влияет на артериальное давление, связан с метаболизмом нитратов. Для восстановления нитратов у человека требуются нитратвосстанавливающие бактерии, так как клетки млекопитающих не могут эффективно выполнять эту функцию [62]. Комменсальные бактерии полости рта играют

важную метаболическую роль, выступая в качестве независимого от оксида азота (NOS) источника оксида азота (NO). NO, вырабатываемый в сосудистой сети, диффундирует в лежащую под ним гладкую мускулатуру, вызывая расслабление, вазодилатацию, снижение системного артериального давления и увеличение кровотока и доставки кислорода к определенным сосудистым руслам. У здоровых людей активация эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) вызывает вазодилатацию как в мышечных каналах, так и в артериолах сопротивления. И наоборот, у лиц с атеросклерозом или эндотелиальной дисфункцией такая стимуляция приводит к снижению периферической вазодилатации и парадоксальной вазоконстрикции в коронарных артериях, что указывает на снижение продукции NO и биодоступности [63].

Уровни нитритов в плазме крови увеличиваются после введения нитратов, при условии, что они могут быть снижены пероральными бактериями, восстанавливающими нитраты. Нитрат слюны метаболизируется в нитриты путем двухэлектронного восстановления во время анаэробного дыхания нитратредуктазами, продуцируемыми факультативными и облигатными анаэробными комменсальными бактериями полости рта. Этот путь, известный как путь энтерозаливарного нитрат-нитрит-оксида азота, может положительно влиять на гомеостаз NO и представляет собой потенциальную симбиотическую связь между бактериями полости рта и их человеческими хозяевами [64].

Метагеномное исследование выявило несколько бактерий, участвующих в метаболизме нитратов, в том числе *Granulicatella adiacens*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces oris*, *Neisseria flavescens*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria sicca*, *Neisseria subflava*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella salivae*, *Veillonella dispar*, *Veillonella parvula* и *Veillonella atypica* [65]. Кроме того, исследования показали, что у лиц с ишемическим инсультом и гипертензией снижение уровня бактерий, снижающих уровень нитратов в пероральном рационе, связано с более неблагоприятными исходами инсульта [66].

Эндотелиальная дисфункция. Известно, что эндотелиальная дисфункция играет решающую роль в иницировании и развитии сосудистых заболеваний, таких как гипертония, атеросклероз, дислипидемия и сахарный диабет 2 типа [67]. очные биологические пути, по которым пародонтит ускоряет развитие сосудистых заболеваний, остаются до конца неизученными. Тем не менее, были предложены три основные гипотезы: бактериологическая, воспалительная и иммунологическая теории [68]. Пародонтальные микроорганизмы и их токсичные продукты могут попадать в кровоток из изъязвленных участков во время таких действий, как жевание, чистка зубов или инвазивное стоматологическое лечение [69]. Исследования показали, что *P. gingivalis* проникает и повреждает эндотелиальные клетки, воздействуя на молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) [70]. Кроме того, инвазии *P. gingivalis* в эпителий десны и эндотелиальные клетки могут способствовать *F. nucleatum* и *T. forsythia* [71].

P. gingivalis способствует выработке цитокинов и стимулирует клетки Th1, что увеличивает активацию макрофагов и воспаление сосудов. Исследования показали, что гингипаины и везикулы наружной мембраны *P. gingivalis* увеличивают проницаемость сосудов за счет протеолитического расщепления молекулы адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов 1 (PECAM-1) [68]. Распознавание вредных веществ из пародонта запускает высвобождение воспалительной цитокиновой сети, что приводит к сложному провоспалительному и протромботическому фенотипу эндотелиальных клеток. Сообщалось, что у пациентов с пародонтитом уровень фибриногена в плазме крови и количество лейкоцитов выше, чем у контрольной группы [72].

Повышенный уровень фибриногена может дополнительно стимулировать выработку ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , MCP-1, MMP-1 и MMP-9, ухудшая воспаление эндотелия [73].

Недавнее исследование показало, что внешние мембранные везикулы *P. gingivalis* могут индуцировать эндотелиальную дисфункцию через циклический GMP-AMP-синтазостимулятор генов интерферона – танк-связывающая киназа 1 (сGAS-STING-TBK1) [74]. Коагуляционная и фибринолитическая система, включающая фибриноген, фактор фон Виллебранда, тканевой активатор плазминогена (tPA), PAI-1 и факторы свертывания крови VII и VIII, играет жизненно важную роль в поддержании гомеостаза сосудов [75]. PAI-1, ключевое фибринолитическое соединение и фактор риска сосудистых заболеваний, значительно снижается *P. gingivalis* в эндотелиальных клетках человека. Деградация лизин-специфического гингипаина-К (Kgp) приводит к пермеабилзации и дисфункции клеток эндотелия сосудов через белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP1). Исследования *in vitro* также показали, что ЛПС индуцирует каспазо-опосредованное расщепление белков адгезивного соединения [76]. Следует отметить, что лечение нитратом калия эффективно снижало эндотелиальную дисфункцию и уровень провоспалительных цитокинов в мышинной модели пародонтита [77].

Атеросклероз. Атеросклероз в настоящее время признан многофакторным заболеванием, обусловленным не только накоплением липидов, но и подострым воспалительным состоянием [78]. Эпидемиологические данные подтверждают, что лица с пародонтитом имеют более высокую распространенность субклинических сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний периферических артерий и коронарных событий [79]. Кроме того, существуют данные о влиянии пародонтита на индекс артериальной жесткости, причем влияние зависит от тяжести состояния [80]. Исследование с участием 831 человека показало, что у пациентов с апикальным периодонтитом наблюдался повышенный уровень провоспалительных цитокинов (hsCRP, ИЛ-6) и E-селектина. В развитии атеросклероза участвуют несколько сигнальных путей, ассоциированных с воспалительной реакцией, в том числе инфламмосома NLRP3, толл-подобные рецепторы, пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9, а также сигнальные пути Notch и Wnt [81]. Эти пути играют решающую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [82]. Исследование показало, что *P. gingivalis* ускоряет прогрессирование атеросклероза у мышей ApoE^{-/-}, активируя сигнальную ось TLRs-NF- κ B, подавляя транскрипцию основного спираль-петля-спирального ARNT-подобного белка 1 (BMAL1), высвобождая циркадный белок CLOCK и тем самым увеличивая окислительный стресс и воспалительную реакцию в эндотелиальных клетках аорты [83]. Кроме того, влияние *P. gingivalis* на экспрессию гликогенсинтазы киназы 3 бета (GSK-3 β)/ядерного фактора (эритроидного 2)-подобного 2 (Nrf2)/тетрагидробиоптерина (BH4)/NOS может привести к нарушению антиоксидантного ответа и способности сосудистой релаксации [84, 85].

Имеются данные о том, что *P. gingivalis* индуцирует окисление ЛПНП и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), способствуя накоплению липидов в сосудистой стенке. Кроме того, гингипаины способны индуцировать перекисное окисление липидов [86].

Макрофаги являются первичными воспалительными клетками при атеросклеротических поражениях, проявляя как провоспалительный (M1), так и противовоспалительный (M2) фенотипы. Показано, что пародонтальная инфекция может усиливать фенотипический переход M1/M2 макрофагов в M1 [87]. Эти результаты подчеркивают значительное влияние микробиома полости рта на развитие сосудистых повреждений и атеросклероза. Пациенты после инсульта нуждаются в особом уходе за

полостью рта. Уход за полостью рта и стоматологическая реабилитация должны быть частью общей реабилитации для постинсультных стационарных пациентов [88].

Несмотря на то, что пародонтит не является независимым предиктором инсульта, были представлены доказательства того, что совокупный эффект нескольких хронических инфекций может увеличивать риск развития атеросклероза и инсульта. Это доказательство взаимодействия между хроническими инфекциями представляет пародонтит как возможный способствующий фактор [89].

Плохой уход за полостью рта после инсульта может иметь серьезные физические, психологические и социальные последствия и негативно сказывается на качестве жизни [90]. Появляется все больше доказательств того, что плохая гигиена полости рта увеличивает риск развития пневмонии [91].

Дисфагия и потеря чувствительности затрагивают до 78% пациентов, которые недавно перенесли инсульт и может вызвать застой слюны и пищи в ротовой полости [92].

Уход за полостью рта важный составляющий в плане реабилитации и предупреждение инфекционных осложнений у больных с инсультом. Гигиеной полости рта после инсульта часто пренебрегают из-за неврологического дефицита, физической слабости, отсутствия координации, когнитивной дисфункции и приоритизации других медицинских потребностей [93].

Тем не менее, дисфункция полости рта очень распространена после инсульта и включает трудности с глотанием и приемом пищи, которые могут поражать почти 80% пациентов после инсульта [94]. Инсульт влияет не только на орофациальную функцию, но и на гигиену полости рта [95]. Кроме того, лекарства, используемые для лечения инсульта, могут еще больше нарушить состояние гигиены полости рта, поскольку они уменьшают отток слюны [96].

Заключение

Сложная взаимосвязь между дисбактериозом микробиома полости рта и инсультом подчеркивает важнейший, но часто игнорируемый аспект здоровья кардиоцереброваскулярной системы.

Фактические данные свидетельствуют о том, что заболевания полости рта, связанные с микроорганизмами, такие как пародонтит, играют решающую роль в усугублении факторов риска инсульта, включая хроническое воспаление, дислипидемию, гипертензию, ожирение, атеросклероз и эндотелиальную дисфункцию. Более глубокое понимание сложных взаимосвязей между микробиомом полости рта и общим состоянием здоровья открывает путь к разработке инновационных профилактических и терапевтических подходов. Будущие исследования должны быть направлены на определение точных путей, по которым бактерии полости рта способствуют патогенезу инсульта, и изучение целенаправленных вмешательств для восстановления микробного баланса. Интеграция здоровья полости рта в комплексные программы профилактики инсульта может значительно снизить бремя этого изнурительного заболевания.

Список литературы:

1. Tan K. S., Pandian J. D., Liu L., Toyoda K., Leung T. W. H., Uchiyama S., Venketasubramanian N. Stroke in Asia // *Cerebrovascular Diseases Extra*. 2024. V. 14. №1. P. 58-75. <https://doi.org/10.1159/000538928>
2. Rajati F. et al. Prevalence of stroke in the elderly: a systematic review and meta-analysis // *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2023. V. 32. P. 101746. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2023.101746>
3. Wu C., Huang H., Xu W., Li J., Chen M., Zhao Q. Influencing factors associated with oral health among older hospitalized patients with ischemic stroke: a cross-sectional survey //

International Journal of Nursing Sciences. 2023. V. 10. №3. P. 302-308.
<https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2023.06.011>

4. Glick M., Williams D. M., Kleinman D. V., Vujicic M., Watt R. G., Weyant R. J. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health // *British dental journal*. 2016. V. 221. №12. P. 792-793.
<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.953>

5. Леонов Г. Е., Вараева Ю. Р., Ливанцова Е. Н., Стародубова А. В. Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях // *Вопросы питания*. 2023. Т. 92. №4 (548). С. 6-19. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-6-19>

6. Kim N., Ma J., Kim W., Kim J., Belenky P., Lee I. Genome-resolved metagenomics: a game changer for microbiome medicine // *Experimental & Molecular Medicine*. 2024. V. 56. №7. P. 1501-1512. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01262-7>

7. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Alhareky M., Gaffar B., Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance // *The Scientific World Journal*. 2020. V. 2020. №1. P. 2146160. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>

8. Santacroce L., Passarelli P. C., Azzolino D., Bottalico L., Charitos I. A., Cazzolla A. P., Colella M., Topi S., Godoy F. G., D'Addona A. Oral Microbiota in Human Health and Disease: A Perspective // *Exp. Biol. Med.* 2023. V. 248. P. 1288–1301. <https://doi.org/10.1177/15353702231187645>

9. Dewhirst F. E., Chen T., Izard J., Paster B. J., Tanner A. C. R., Yu W.-H., Lakshmanan A., Wade W. G. The Human Oral Microbiome // *J. Bacteriol.* 2010. V. 192. P. 5002–5017. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>

10. Li X., Liu Y., Yang X., Li C., Song Z. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Front // Microbiol.* 2022. V. 13. P. 895537. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.895537>

11. Lee Y.-H., Chung S. W., Auh Q.-S., Hong S.-J., Lee Y.-A., Jung J., Lee G.-J., Park H. J., Shin S.-I., Hong J.-Y. Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update // *Diagnostics*. 2021. V. 11. P. 1283. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071283>

12. Morrison A. G., Sarkar S., Umar S., Lee S. T. M., Thomas S. M. The Contribution of the Human Oral Microbiome to Oral Disease: A Review // *Microorganisms*. 2023. V. 11. P. 318. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020318>

13. Anderson A. C., von Ohle C., Frese C., Boutin S., Bridson C., Schoilew K., Peikert S. A., Hellwig E., Pelz K., Wittmer A. The Oral Microbiota Is a Reservoir for Antimicrobial Resistance: Resistome and Phenotypic Resistance Characteristics of Oral Biofilm in Health, Caries, and Periodontitis. *Ann // Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2023. V. 22. P. 37. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00585-z>

14. Barb J., Maki K., Kazmi N., Meeks B., Krumlauf M., Tuason R., Brooks A., Ames N., Goldman D., Wallen G. The Oral Microbiome in Alcohol Use Disorder: A Longitudinal Analysis during Inpatient Treatment // *J. Oral Microbiol.* 2021. V. 14. P. 2004790. <https://doi.org/10.1080/20002297.2021.2004790>

15. Maki K. A., Ganesan S. M., Meeks B., Farmer N., Kazmi N., Barb J. J., Joseph P. V., Wallen G. R. The Role of the Oral Microbiome in Smoking-Related Cardiovascular Risk: A Review of the Literature Exploring Mechanisms and Pathways // *J. Transl. Med.* 2022. V. 20. P. 584. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03785-x>

16. Santonocito S., Giudice A., Polizzi A., Troiano G., Merlo E. M., Sclafani R., Grosso G., Isola G. A Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on

Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis // *Nutrients*. 2022. V. 14. P. 2426. <https://doi.org/10.3390/nu14122426>

17. Ruospo M, Palmer S. C., Craig J. C., Gentile G, Johnson D. W., Ford P. J., Tonelli M, Petruzzi M, De Benedittis M, Strippoli GF. Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies // *Nephrol Dial Transplant*. 2014. V. 29. №2. P. 364-75. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft401>

18. Wade W. G. The oral microbiome in health and disease // *Pharmacol Res*. 2013. V. 69. №1. P. 137-43. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006>

19. Liu Z. H., Zhou X. D., Zhang L. L. Research Progress in the Correlation Between Oral Microbiota and Chronic Kidney Disease // *Chinese*. 2023. V. 54. №1. P. 66-70. <https://doi.org/10.12182/20230160202>

20. Lyons M., Smith C., Boaden E., Brady M. C., Brocklehurst P., Dickinson H., Hamdy S., Higham S., Langhorne P., Lightbody C., McCracken G., Medina-Lara A., Sproson L., Walls A., Watkins D. C. Oral care after stroke: Where are we now? // *Eur Stroke J*. 2018. V. 3. №4. P. 347-354. <https://doi.org/10.1177/2396987318775206>

21. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K., Blaha M. J. Executive summary: heart disease and stroke statistics: 2016 update: a report from the American heart association // *Circulation*. 2016. V. 133. №4. P. 447-454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>

22. Lawal I. U., Ibrahim R., Ramphoma K. J. Oral hygiene in stroke survivors undergoing rehabilitation: does upper extremity motor function matters? // *Top Stroke Rehabil*. 2021. V. 28. №7. P. 531-536. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1845013>

23. Moldvai J., Orsós M., Herczeg E., Uhrin E., Kivovics M., Németh O. Oral health status and its associated factors among post-stroke inpatients: a cross-sectional study in Hungary // *BMC Oral Health*. 2022. V. 22. №1. P. 234. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02259-2>

24. Kim H.T., Park J.B., Lee W.C., Kim Y.J., Lee Y. Differences in the oral health status and oral hygiene practices according to the extent of post-stroke sequelae. *J Oral Rehabil*. 2018;45(6):476-484. <https://doi.org/10.1111/joor.12634>

25. Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med* (1989) 225(3):179-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00060.x>

26. Максимова М. Ю., Рязанцев Н. А., Анисимова Е. Н., Анисимова Н. Ю., Пирадов М. А. Ишемический инсульт и воспалительные заболевания полости рта // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021. №3.

27. Trindade D., Carvalho R., Machado V., Chambrone L., Mendes J. J., Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies // *J Clin Periodontol*. 2023. V. 50. №5. P. 604-626. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13769>

28. Dewan M., Pandit A. K., Goyal L. Association of periodontitis and gingivitis with stroke: A systematic review and meta-analysis // *Dent Med Probl*. 2024. V. 61. №3. P. 407-415. <https://doi.org/10.17219/dmp/158793>

29. Scott C. A., Li L., Rothwell P. M. Diverging Temporal Trends in Stroke Incidence in Younger vs Older People: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Neurol*. 2022. V. 1. №79(10). P. 1036-1048. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1520>

30. Kivioja R., Pietilä A., Martinez-Majander N., Gordin D., Havulinna A. S., Salomaa V., Aarnio K., Curtze S., Leiviskä J., Rodríguez-Pardo J., Surakka I., Kaste M., Tatlisumak T., Putaala J. Risk Factors for Early-Onset Ischemic Stroke: A Case-Control Study // *J Am Heart Assoc*. 2018. V. 6. №7(21). P. e009774. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009774>

31. Kassebaum N. J., Bernabe E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C. J., Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression // *J Dent Res.* 2014. V. 93. P. 1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
32. Grau A. J., Becher H., Ziegler C. M., Lichy C., Buggle F., Kaiser C. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke // *Stroke.* 2004. V. 35. P. 496–501. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000110789.20526.9D>
33. Mysak J., Podzimek S., Sommerova P., Lyuya-Mi Y., Bartova J., Janatova T. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview // *J Immunol Res.* 2014. P. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/476068>
34. Zhang W., Daly C. G., Mitchell D., Curtis B. Incidence and magnitude of bacteraemia caused by flossing and by scaling and root planing // *J Clin Periodontol.* 2013. V. 40. P. 41–52. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12029>
35. Tonetti M. S., Van Dyke T. E. 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 Periodontol.* 2013. V. 84. P. S24–S29. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340019>
36. Brun A., Nuzzo A., Prouvost B., Diallo D., Hamdan S., Meseguer E. Oral microbiota and atherothrombotic carotid plaque vulnerability in periodontitis patients. A cross-sectional study // *J Periodontal Res.* 2021. V. 56. P. 339–350. <https://doi.org/10.1111/jre.12826>
37. Meuric V., Le Gall-David S., Boyer E., Acuña-Amador L., Martin B., Fong S.B., Barloy-Hubler F., Bonnaure-Mallet M. Signature of Microbial Dysbiosis in Periodontitis // *Appl. Environ. Microbiol.* 2017. V. 83. P. e00462-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00462-17>
38. Bengtsson V. W., Persson G. R., Berglund J. S., Renvert S. Periodontitis Related to Cardiovascular Events and Mortality: A Long-Time Longitudinal Study // *Clin. Oral Investig.* 2021. V. 25. P. 4085–4095. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03739-x>
39. Shahi S., Farhoudi M., Dizaj S. M., Sharifi S., Sadigh-Eteghad S., Goh K. W., Ming L. C., Dhaliwal J. S., Salatin S. The Link between Stroke Risk and Oro-dental Status—A Comprehensive Review // *J. Clin. Med.* 2022. V. 11. P. 5854. <https://doi.org/10.3390/jcm11195854>
40. Söder B., Meurman J. H., Söder P.-Ö. Gingival Inflammation Associates with Stroke—A Role for Oral Health Personnel in Prevention: A Database Study // *PLoS ONE.* 2015. V. 10. P. e0137142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137142>
41. Isola G., Santonocito S., Lupi S. M., Polizzi A., Sclafani R., Patini R., Marchetti E. Periodontal Health and Disease in the Context of Systemic Diseases // *Mediat. Inflamm.* 2023. V. 2023. P. 9720947. <https://doi.org/10.1155/2023/9720947>
42. Gusev E., Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes // *J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 7910 <https://doi.org/10.3390/ijms24097910>
43. Basic A., Dahlén G. Microbial Metabolites in the Pathogenesis of Periodontal Diseases: A Narrative Review // *Front. Oral Health.* 2023. V. 4. P. 1210200. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1210200>
44. Fragkioudakis I., Riggio M. P., Apatzidou D. A. Understanding the Microbial Components of Periodontal Diseases and Periodontal Treatment-Induced Microbiological Shifts // *J. Med. Microbiol.* 2021. V. 70. P. 001247. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001247>
45. Senini V., Amara U., Paul M., Kim H. *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide Activates Platelet Cdc42 and Promotes Platelet Spreading and Thrombosis // *J. Periodontol.* 2019. V. 90. P. 1336–1345. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0596>

46. Shen M. T., Shahin B., Chen Z., Adami G. R. Unexpected Lower Level of Oral Periodontal Pathogens in Patients with High Numbers of Systemic Diseases // *PeerJ*. 2023. V. 11. P. e15502. <https://doi.org/10.7717/peerj.15502>
47. Fagundes N. C. F., Vilhena K. F. B., Magno M. B., Maia L. C., Lima R. R. Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis // *Vasc Health Risk Manag*. 2019. V. 6. №15. P. 519-532. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S204097>
48. Jia G., Zhi A., Lai P. F. H., Wang G., Xia Y., Xiong Z., Zhang H., Che N., Ai L. The Oral Microbiota—A Mechanistic Role for Systemic Diseases // *Br. Dent. J*. 2018. V. 224. P. 447–455. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.217>
49. Kilian M., Chapple I. L. C., Hannig M., Marsh P. D., Meuric V., Pedersen A. M. L., Tonetti M. S., Wade W. G., Zaura E. The Oral Microbiome—An Update for Oral Healthcare Professionals // *Br. Dent. J*. 2016. V. 221. P. 657–666. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>
50. Suárez L. J., Garzón H., Arboleda S., Rodríguez A. Oral Dysbiosis and Autoimmunity: From Local Periodontal Responses to an Imbalanced Systemic Immunity. A Review // *Front. Immunol*. 2020. V. 11. P. 591255. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591255>
51. Papapanou P. N., Sanz M., Buduneli N., Dietrich T., Feres M., Fine D. H., Flemmig T. F., Garcia R., Giannobile W. V., Graziani F., Greenwell H., Herrera D., Kao R. T., Kebschull M., Kinane D. F. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions // *J Periodontol*. 2018. V. 89. Suppl 1. P. S173-S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
52. Figueredo C. M., Lira-Junior R., Love R. M. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. V. 20. P. 3949. <https://doi.org/10.3390/ijms20163949>
53. Gupta M., Chaturvedi R., Jain A. Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) as an Immune-Diagnostic Biomarker in the Pathogenesis of Chronic Periodontal Disease // *Cytokine*. 2013. V. 61. P. 892–897. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.12.012>
54. Kavrikova D., Borilova Linhartova P., Lucanova S., Poskerova H., Fassmann A., Izakovicova Holla L. Chemokine Receptor 2 (CXCR2) Gene Variants and Their Association with Periodontal Bacteria in Patients with Chronic Periodontitis // *Mediat. Inflamm*. 2019. V. 2019. P. 2061868. <https://doi.org/10.1155/2019/2061868>
55. Galler K. M., Weber M., Korkmaz Y., Widbiller M., Feuerer M. Inflammatory Response Mechanisms of the Dentine–Pulp Complex and the Periapical Tissues // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. V. 22. P. 1480. <https://doi.org/10.3390/ijms22031480>
56. Chen Y., Yang Q., Lv C., Chen Y., Zhao W., Li W., Chen H., Wang H., Sun W., Yuan H. NLRP3 Regulates Alveolar Bone Loss in Ligature-induced Periodontitis by Promoting Osteoclastic Differentiation // *Cell Prolif*. 2020. V. 54. P. e12973. <https://doi.org/10.1111/cpr.12973>
57. Kleinstein S. E., Nelson K. E., Freire M. Inflammatory Networks Linking Oral Microbiome with Systemic Health and Disease // *J. Dent. Res*. 2020. V. 99. P. 1131–1139. <https://doi.org/10.1177/0022034520926126>
58. Bezerra B., Fisher M., Pirih F. Q., Casarin M. The potential impact of periodontitis on cerebral small vessel disease // *Mol Oral Microbiol*. 2024. V. 39. №4. P. 190-198. <https://doi.org/10.1111/omi.12443>
59. Zheng X., Li X., Zhen J., Xue D., Hu J., Cao Q., Xu A., Cheung B. M. Y., Wu J., Li C.. Periodontitis is associated with stroke // *J Transl Med*. 2023. V. 6. №21(1). P. 697. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04545-1>
60. You Z., Cushman M., Jenny N. S., Howard G. Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke

- (REGARDS) study // *Atherosclerosis*. 2009. V. 203. №2. P. 615-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.037>
61. Chen B.-Y., Lin W.-Z., Li Y.-L., Bi C., Du L.-J., Liu Y., Zhou L.-J., Liu T., Xu S., Shi C.-J., et al. Roles of Oral Microbiota and Oral-Gut Microbial Transmission in Hypertension // *J. Adv. Res.* 2022. V. 43. P. 147–161. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.03.007>
62. Bryan N. S., Tribble G., Angelov N. Oral Microbiome and Nitric Oxide: The Missing Link in the Management of Blood Pressure // *Curr. Hypertens. Rep.* 2017. V. 19. P. 33. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0725-2>
63. Houston M., Hays L. Acute Effects of an Oral Nitric Oxide Supplement on Blood Pressure, Endothelial Function, and Vascular Compliance in Hypertensive Patients // *J. Clin. Hypertens.* 2014. V. 16. P. 524–529. <https://doi.org/10.1111/jch.12352>
64. Goh C. E., Trinh P., Colombo P. C., Genkinger J. M., Mathema B., Uhlemann A., LeDuc C., Leibel R., Rosenbaum M., Paster B. J. Association Between Nitrate-Reducing Oral Bacteria and Cardiometabolic Outcomes: Results From ORIGINS. *J. Am. Heart Assoc // Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* 2019. V. 8. P. e013324. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013324>
65. Hyde E. R., Andrade F., Vaksman Z., Parthasarathy K., Jiang H., Parthasarathy D. K., Torregrossa A. C., Tribble G., Kaplan H. B., Petrosino J. F. Metagenomic Analysis of Nitrate-Reducing Bacteria in the Oral Cavity: Implications for Nitric Oxide Homeostasis // *PLoS ONE*. 2014. V. 9. P. e88645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088645>
66. Ren Y., Liang J., Hu W., Xie J., Zheng Y., Song W., Zhu J., Zhou H., Wu Q., He Y. Association between Oral Microbial Nitrate Metabolism and Poor Prognosis in Acute Ischemic Stroke Patients with a History of Hypertension // *J. Oral Microbiol.* 2024. V. 16. P. 2382620. <https://doi.org/10.1080/20002297.2024.2382620>
67. Medina-Leyte D. J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., González-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22:3850. <https://doi.org/10.3390/ijms22083850>
68. Li Q., Ouyang X., Lin J. The Impact of Periodontitis on Vascular Endothelial Dysfunction. *Front. Cell // Infect. Microbiol.* 2022. V. 12. P. 998313. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.998313>
69. Lockhart P. B., Brennan M. T., Sasser H. C., Fox P. C., Paster B. J., Bahrani-Mougeot F. K. Bacteremia Associated with Toothbrushing and Dental Extraction // *Circulation*. 2008. V. 117. P. 3118–3125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524>
70. Reyes L., Getachew H., Dunn W. A., Progulske-Fox A. *Porphyromonas gingivalis* W83 Traffics via ICAM1 in Microvascular Endothelial Cells and Alters Capillary Organization in Vivo // *J. Oral Microbiol.* 2020. V. 12. P. 1742528. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1742528>
71. Xu T., Dong Q., Luo Y., Liu Y., Gao L., Pan Y., Zhang D. *Porphyromonas gingivalis* Infection Promotes Mitochondrial Dysfunction through Drp1-Dependent Mitochondrial Fission in Endothelial Cells // *Int. J. Oral Sci.* 2021. V. 13. P. 28. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00134-4>
72. Ana P., Draginja K., Dimitrije M., Ivan M., Mariola S. The Markers of Systemic Inflammation in Patients with Chronic Periodontitis: Leukocytes, C-Reactive Protein and Fibrinogen // *World J. Prev. Med.* 2013. V. 1. P. 43–49. <https://doi.org/10.12691/jpm-1-3-6>
73. Surma S., Banach M. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases—Review of the Literature and Clinical Studies // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 23. P. 193. <https://doi.org/10.3390/ijms23010193>
74. Chen Z., Cao Y., Jiang W., Yan Z., Cai G., Ye J., Wang H., Liu L. *Porphyromonas gingivalis* OMVs Promoting Endothelial Dysfunction via the STING Pathway in Periodontitis // *Oral Dis.* 2024. P. 1–14. <https://doi.org/10.1111/odi.14969>

75. Pablo-Moreno J. A. D., Serrano L. J., Revuelta L., Sánchez M. J., Liras A. The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 8283. <https://doi.org/10.3390/ijms23158283>
76. Song L.-T., Tada H., Nishioka T., Nemoto E., Imamura T., Potempa J., Li C.-Y., Matsushita K., Sugawara S. Porphyromonas gingivalis Gingipains-Mediated Degradation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Leads to Delayed Wound Healing Responses in Human Endothelial Cells // *J. Innate Immun.* 2021. V. 14. P. 306–319. <https://doi.org/10.1159/000519737>
77. Fernandes D., Khambata R.S., Massimo G., Ruivo E., Gee L. C., Foster J., Goddard A., Curtis M., Barnes M. R., Wade W. G. Local Delivery of Nitric Oxide Prevents Endothelial Dysfunction in Periodontitis. *Pharmacol // Res.* 2023. V. 188. P. 106616. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106616>
78. Malekmohammad K., Bezsonov E. E., Rafieian-Kopaei M. Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular and Cellular Mechanisms // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 8. P. 707529. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.707529>
79. Sanz M., Marco del Castillo A., Jepsen S., Gonzalez-Juanatey J. R., D’Aiuto F., Bouchard P., Chapple I., Dietrich T., Gotsman I., Graziani F. Periodontitis and Cardiovascular Diseases: Consensus Report // *J. Clin. Periodontol.* 2020. V. 47. P. 268–288. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>
80. Iwasaki M., Kimura Y., Yamaga T., Yamamoto N., Ishikawa M., Wada T., Sakamoto R., Ishimoto Y., Fujisawa M., Okumiya K. A Population-Based Cross-Sectional Study of the Association between Periodontitis and Arterial Stiffness among the Older Japanese Population // *J. Periodontal Res.* 2021. V. 56. P. 423–431. <https://doi.org/10.1111/jre.12835>
81. Kong P., Cui Z.-Y., Huang X.-F., Zhang D.-D., Guo R.-J., Han M. Inflammation and Atherosclerosis: Signaling Pathways and Therapeutic Intervention. *Signal Transduct // Target. Ther.* 2022. V. 7. P. 131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
82. Vieceli Dalla Sega F., Fortini F., Aquila G., Campo G., Vaccarezza M., Rizzo P. Notch Signaling Regulates Immune Responses in Atherosclerosis // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 1130. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01130>
83. Xie M., Tang Q., Nie J., Zhang C., Zhou X., Yu S., Sun J., Cheng X., Dong N., Hu Y. BMAL1-Downregulation Aggravates Porphyromonas gingivalis-Induced Atherosclerosis by Encouraging Oxidative Stress // *Circ. Res.* 2020. V. 126. P. e15–e29. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315502>
84. Sampath C., Okoro E. U., Gipson M. J., Chukkapalli S. S., Farmer-Dixon C. M., Gangula P. R. Porphyromonas gingivalis Infection Alters Nrf2-Phase II Enzymes and Nitric Oxide in Primary Human Aortic Endothelial Cells // *J. Periodontol.* 2021. V. 92. P. :54–65. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0444>
85. Huang X., Xie M., Lu X., Mei F., Song W., Liu Y., Chen L. The Roles of Periodontal Bacteria in Atherosclerosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 12861. <https://doi.org/10.3390/ijms241612861>
86. Lönn J., Ljunggren S., Klarström-Engström K., Demirel I., Bengtsson T., Karlsson H. Lipoprotein Modifications by Gingipains of Porphyromonas gingivalis // *J. Periodontal Res.* 2018. V. 53. P. 403–413. <https://doi.org/10.1111/jre.12527>
87. Sun X., Gao J., Meng X., Lu X., Zhang L., Chen R. Polarized Macrophages in Periodontitis: Characteristics, Function, and Molecular Signaling // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 763334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763334>

88. Moldvai J., Orsós M., Herczeg E., Uhrin E., Kivovics M., Németh O. Oral health status and its associated factors among post-stroke inpatients: a cross-sectional study in Hungary // *BMC Oral Health*. 2022. V.14. №22(1). P. 234. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02259-2>

89. Meschia J. F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L. T., Bravata D. M., Chaturvedi S., Creager M. A., Eckel R. H., Elkind M. S., Fornage M., Goldstein L. B. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2014. V. 45. №12. P. 3754-832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>

90. Lyons M., Smith C., Boaden E., Brady M. C., Brocklehurst P., Dickinson H., Hamdy S., Higham S., Langhorne P., Lightbody C., McCracken G., Medina-Lara A., Sproson L., Walls A., Watkins D. C. Oral care after stroke: Where are we now? // *Eur Stroke J*. 2018. V. 3. №4. P. 347-354. <https://doi.org/10.1177/2396987318775206>

91. Yoneyama T., Yoshida M., Ohru T., Mukaiyama H., Okamoto H., Hoshiba K., Ihara S., Yanagisawa S., Ariumi S., Morita T., Mizuno Y., Ohsawa T., Akagawa Y., Hashimoto K., Sasaki H. Oral Care Working Group. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes // *J Am Geriatr Soc*. 2002. V. 50(3). P. 430-3. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50106.x>

92. Teismann I. K., Steinstraeter O., Stoeckigt K., Suntrup S., Wollbrink A, Pantev C., Dziewas R. Functional oropharyngeal sensory disruption interferes with the cortical control of swallowing // *BMC Neurosci*. 2007. V. 2. №8. P. 62. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-8-62>

93. Arai K., Sumi Y., Uematsu H., Miura H. Association between dental health behaviours, mental/physical function and self-feeding ability among the elderly: a cross-sectional survey // *Gerodontology*. 2003. V. 20. №2. P. 78-83. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2003.00078.x>

94. Martino R., Foley N., Bhogal S., Diamant N., Speechley M., Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications // *Stroke*. 2005. V. 36. №12. P. 756–2763. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb>

95. Dai R., Lam O. L, Lo E. C., Li L. S., Wen Y, McGrath C. Orofacial functional impairments among patients following stroke: a systematic review // *Oral Dis*. 2015. V. 21(7). P. 836–849. <https://doi.org/10.1111/odi.12274>

96. Janket S. J., Jones J. A., Rich S., Meurman J., Garcia R., Miller D. Xerostomic medications and oral health: the veterans dental study (part I) // *Gerodontology*. 2003. V. 20. №1. P. 41–49. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2003.00041.x>

References:

1. Tan, K. S., Pandian, J. D., Liu, L., Toyoda, K., Leung, T. W. H., Uchiyama, S., ... & Venketasubramanian, N. (2024). Stroke in Asia. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 14(1), 58-75. <https://doi.org/10.1159/000538928>

2. Rajati, F., Rajati, M., Rasulehvandi, R., & Kazeminia, M. (2023). Prevalence of stroke in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 32, 101746. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2023.101746>

3. Wu, C., Huang, H., Xu, W., Li, J., Chen, M., & Zhao, Q. (2023). Influencing factors associated with oral health among older hospitalized patients with ischemic stroke: a cross-sectional survey. *International Journal of Nursing Sciences*, 10(3), 302-308. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2023.06.011>

4. Glick, M., Williams, D. M., Kleinman, D. V., Vujcic, M., Watt, R. G., & Weyant, R. J. (2016). A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. *British dental journal*, 221(12), 792-793. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.953>

5. Leonov, G. E., Varaeva, Yu. R., Livantsova, E. N., & Starodubova, A. V. (2023). Osobennosti mikrobioma rotovoi polosti pri razlichnykh somaticheskikh zabolevaniyakh. *Voprosy pitaniya*, 92(4 (548)), 6-19. (In Russian). <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-4-6-19>
6. Kim, N., Ma, J., Kim, W., Kim, J., Belenky, P., & Lee, I. (2024). Genome-resolved metagenomics: a game changer for microbiome medicine. *Experimental & Molecular Medicine*, 56(7), 1501-1512. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01262-7>
7. Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *The Scientific World Journal*, 2020(1), 2146160. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
8. Santacroce, L., Passarelli, P. C., Azzolino, D., Bottalico, L., Charitos, I. A., Cazzolla, A. P., Colella, M., Topi, S., Godoy, F. G., & D'Addona, A. (2023). Oral Microbiota in Human Health and Disease: A Perspective. *Exp. Biol. Med.*, 248, 1288–1301. <https://doi.org/10.1177/15353702231187645>
9. Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard J., Paster, B. J., Tanner, A. C. R., Yu, W.-H., Lakshmanan, A., & Wade, W. G. (2010). The Human Oral Microbiome. *J. Bacteriol*, 192, 5002–5017. <https://doi.org/10.1128/JB.00542-10>
10. Li, X., Liu, Y., Yang, X., Li, C., & Song, Z. (2022). The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Front. Microbiol.* 13, 895537. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.895537>
11. Lee, Y.-H., Chung, S. W., Auh Q.-S., Hong S.-J., Lee Y.-A., Jung J., Lee G.-J., Park H. J., Shin S.-I., Hong J.-Y. (2021). Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update. *Diagnostics*, 11, 1283. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071283>
12. Morrison, A. G., Sarkar, S., Umar, S., Lee, S. T. M., & Thomas, S. M. (2023). The Contribution of the Human Oral Microbiome to Oral Disease: A Review. *Microorganisms*, 11, 318. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020318>
13. Anderson, A. C., von Ohle, C., Frese, C., Boutin, S., Bridson, C., Schoilew, K., Peikert, S. A., Hellwig, E., Pelz, K., & Wittmer, A. (2023). The Oral Microbiota Is a Reservoir for Antimicrobial Resistance: Resistome and Phenotypic Resistance Characteristics of Oral Biofilm in Health, Caries, and Periodontitis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob*, 22, 37. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00585-z>
14. Barb, J., Maki, K., Kazmi, N., Meeks, B., Krumlauf, M., Tuason, R., Brooks, A., Ames, N., Goldman, D., & Wallen, G. (2021). The Oral Microbiome in Alcohol Use Disorder: A Longitudinal Analysis during Inpatient Treatment. *J. Oral Microbiol*, 14, 2004790. <https://doi.org/10.1080/20002297.2021.2004790>
15. Maki, K. A., Ganesan, S. M., Meeks, B., Farmer, N., Kazmi, N., Barb, J. J., Joseph, P. V., & Wallen, G. R. (2022). The Role of the Oral Microbiome in Smoking-Related Cardiovascular Risk: A Review of the Literature Exploring Mechanisms and Pathways. *J. Transl. Med*, 20, 584. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03785-x>
16. Santonocito, S., Giudice, A., Polizzi, A., Troiano, G., Merlo, E. M., Sclafani, R., Grosso, G., & Isola, G. A. (2022). Cross-Talk between Diet and the Oral Microbiome: Balance of Nutrition on Inflammation and Immune System's Response during Periodontitis. *Nutrients*, 14, 2426. <https://doi.org/10.3390/nu14122426>
17. Ruospo, M., Palmer, S. C., Craig, J. C., Gentile, G, Johnson, D. W., Ford, P. J., Tonelli, M., Petruzzi, M., & De Benedittis, M. (2014). Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrol Dial Transplant*, 29(2), 364-75. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft401>

18. Wade, W. G. (2013). The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*, 69(1), 137-43. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.006>
19. Liu, Z. H., Zhou, X. D., & Zhang, L. L. (2023). Research Progress in the Correlation Between Oral Microbiota and Chronic Kidney Disease. *Chinese*, 54(1), 66-70. <https://doi.org/10.12182/20230160202>
20. Lyons, M., Smith, C., Boaden, E., Brady, M. C., Brocklehurst, P., Dickinson, H., Hamdy, S., Higham, S., Langhorne, P., Lightbody, C., McCracken, G., Medina-Lara, A., Sproson, L., Walls, A., & Watkins, D. C. (2018). Oral care after stroke: Where are we now? *Eur Stroke J.*, 3(4), 347-354. <https://doi.org/10.1177/2396987318775206>
21. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., & Blaha, M. J. (2016). Executive summary: heart disease and stroke statistics: 2016 update: a report from the American heart association. *Circulation*, 133(4), 447–454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>
22. Lawal, I. U., Ibrahim, R., & Ramphoma, K. J. (2021). Oral hygiene in stroke survivors undergoing rehabilitation: does upper extremity motor function matters? *Top Stroke Rehabil*, 28(7), 531–536. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1845013>
23. Moldvai, J., Orsós, M., Herczeg, E., Uhrin, E., Kivovics, M., & Németh, O. (2022). Oral health status and its associated factors among post-stroke inpatients: a cross-sectional study in Hungary. *BMC Oral Health*, 22(1), 234. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02259-2>
24. Kim, H. T., Park, J. B., Lee, W. C., Kim, Y. J., & Lee, Y. (2018). Differences in the oral health status and oral hygiene practices according to the extent of post-stroke sequelae. *J Oral Rehabil*, 45(6), 476–484. <https://doi.org/10.1111/joor.12634>
25. Syrjänen, J., Peltola, J., Valtonen, V., Iivanainen, M., Kaste, M., & Huttunen, J. K. (1989). Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. *J Intern Med*, 225(3), 179–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00060.x>
26. Maksimova, M. Yu., Ryazantsev, N. A., Anisimova, E. N., Anisimova, N. Yu., & Piradov, M. A. (2021). Ishemicheskii insult i vospalitel'nye zabolevaniya polosti rta. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii*, 3 (In Russian).
27. Trindade, D., Carvalho, R., Machado, V., Chambrone, L., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2023). Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Clin Periodontol*, 50(5), 604-626. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13769>
28. Dewan, M., Pandit, A. K., & Goyal, L. (2024). Association of periodontitis and gingivitis with stroke: A systematic review and meta-analysis. *Dent Med Probl*, 61(3), 407-415. <https://doi.org/10.17219/dmp/158793>
29. Scott, C. A., Li, L., & Rothwell, P. M. (2022). Diverging Temporal Trends in Stroke Incidence in Younger vs Older People: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 1(79(10)), 1036-1048. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1520>
30. Kivioja, R., Pietilä, A., Martinez-Majander, N., Gordin, D., Havulinna, A. S., Salomaa, V., Aarnio, K., Curtze, S., Leiviskä, J., Rodríguez-Pardo, J., Surakka, I., Kaste, M., Tatlisumak, T., & Putaala, J. (2018). Risk Factors for Early-Onset Ischemic Stroke: A Case-Control Study. *J Am Heart Assoc*, 6(7(21)), e009774. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009774>
31. Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res.*, 93, 1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
32. Grau, A. J., Becher, H., Ziegler, C. M., Lichy, C., Buggle, F., & Kaiser, C. (2004). Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*, 35, 496–501. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000110789.20526.9D>

33. Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., & Janatova, T. (2014). Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res.*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/476068>
34. Zhang, W., Daly, C. G., Mitchell, D., & Curtis, B. (2013). Incidence and magnitude of bacteraemia caused by flossing and by scaling and root planing. *J Clin Periodontol*, 40, 41–52. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12029>
35. Tonetti, M. S., Van Dyke, T. E. & working group 1 of the joint EFP/AAP workshop (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84, S24–S29. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340019>
36. Brun, A., Nuzzo, A., Prouvost, B., Diallo, D., Hamdan, S., & Meseguer, E. (2021). Oral microbiota and atherothrombotic carotid plaque vulnerability in periodontitis patients. A cross-sectional study. *J Periodontal Res*, 56, 339–350. <https://doi.org/10.1111/jre.12826>
37. Meuric, V., Le Gall-David, S., Boyer, E., Acuña-Amador, L., Martin, B., Fong, S. B., Barloy-Hubler, F., & Bonnaure-Mallet, M. (2017). Signature of Microbial Dysbiosis in Periodontitis. *Appl. Environ. Microbiol*, 83, e00462-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00462-17>
38. Bengtsson, V. W., Persson, G. R., Berglund, J. S., & Renvert, S. (2021). Periodontitis Related to Cardiovascular Events and Mortality: A Long-Time Longitudinal Study. *Clin. Oral Investig*, 25, 4085–4095. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03739-x>
39. Shahi, S., Farhoudi, M., Dizaj, S. M., Sharifi, S., Sadigh-Eteghad, S., Goh, K. W., Ming, L. C., Dhaliwal, J. S., & Salatin, S. (2022). The Link between Stroke Risk and Oro-dental Status—A Comprehensive Review. *J. Clin. Med.*, 11, 5854. <https://doi.org/10.3390/jcm11195854>
40. Söder, B., Meurman, J. H., & Söder, P.-Ö. (2015). Gingival Inflammation Associates with Stroke—A Role for Oral Health Personnel in Prevention: A Database Study. *PLoS one*, 10, e0137142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137142>
41. Isola, G., Santonocito, S., Lupi, S. M., Polizzi, A., Sclafani, R., Patini, R., & Marchetti, E. (2023). Periodontal Health and Disease in the Context of Systemic Diseases. *Mediat. Inflamm*, 2023, 9720947. <https://doi.org/10.1155/2023/9720947>
42. Gusev, E., & Sarapultsev, A. (2023). Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *J. Mol. Sci.*, 24, 7910 <https://doi.org/10.3390/ijms24097910>
43. Basic, A., & Dahlén, G. (2023). Microbial Metabolites in the Pathogenesis of Periodontal Diseases: A Narrative Review. *Front. Oral Health*, 4, 1210200. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1210200>
44. Fragkioudakis I., Riggio M. P., Apatzidou D. A. Understanding the Microbial Components of Periodontal Diseases and Periodontal Treatment-Induced Microbiological Shifts // J. Med. Microbiol. 2021. V. 70. P. 001247. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001247>
45. Senin, V., Amara, U., Paul, M., & Kim, H. (2019). Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide Activates Platelet Cdc42 and Promotes Platelet Spreading and Thrombosis. *J. Periodontol*, 90, 1336–1345. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0596>
46. Shen, M. T., Shahin, B., Chen, Z., & Adami, G. R. (2023). Unexpected Lower Level of Oral Periodontal Pathogens in Patients with High Numbers of Systemic Diseases. *PeerJ*, 11, e15502. <https://doi.org/10.7717/peerj.15502>
47. Fagundes, N. C. F., Vilhena, K. F. B., Magno, M. B., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2019). Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Vasc Health Risk Manag*, 6(15), 519-532. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S204097>

48. Jia, G., Zhi, A., Lai, P. F. H., Wang, G., Xia Y., Xiong, Z., Zhang, H., Che, N., & Ai, L. (2018). The Oral Microbiota—A Mechanistic Role for Systemic Diseases. *Br. Dent. J.*, 224, 447–455. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.217>
49. Kilian, M., Chapple, I. L. C., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M. L., Tonetti, M. S., Wade, W. G., & Zaura, E. (2016). The Oral Microbiome—An Update for Oral Healthcare Professionals. *Br. Dent. J.*, 221, 657–666. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>
50. Suárez, L. J., Garzón, H., Arboleda, S., & Rodríguez, A. (2020). Oral Dysbiosis and Autoimmunity: From Local Periodontal Responses to an Imbalanced Systemic Immunity. A Review. *Front. Immunol.*, 11, 591255. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591255>
51. Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., & Kinane, D. F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89(Suppl 1), S173-S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
52. Figueredo, C. M., Lira-Junior, R., & Love, R. M. (2019). B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 3949. <https://doi.org/10.3390/ijms20163949>
53. Gupta, M., Chaturvedi, R., & Jain, A. (2013). Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) as an Immune-Diagnostic Biomarker in the Pathogenesis of Chronic Periodontal Disease. *Cytokine*, 61, 892–897. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.12.012>
54. Kavrikova, D., Borilova-Linhartova, P., Lucanova, S., Poskerova, H., Fassmann, A., & Izakovicova, Holla L. (2019). Chemokine Receptor 2 (CXCR2) Gene Variants and Their Association with Periodontal Bacteria in Patients with Chronic Periodontitis. *Mediat. Inflamm*, 2019, 2061868. <https://doi.org/10.1155/2019/2061868>
55. Galler, K. M., Weber, M., Korkmaz, Y., Widbiller, M., & Feuerer, M. (2021). Inflammatory Response Mechanisms of the Dentine–Pulp Complex and the Periapical Tissues. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 1480. <https://doi.org/10.3390/ijms22031480>
56. Chen, Y., Yang, Q., Lv, C., Chen, Y., Zhao, W., Li, W., Chen, H., Wang, H., Sun, W., & Yuan, H. (2020). NLRP3 Regulates Alveolar Bone Loss in Ligature-induced Periodontitis by Promoting Osteoclastic Differentiation. *Cell Prolif.*, 54, e12973. <https://doi.org/10.1111/cpr.12973>
57. Kleinstein, S. E., Nelson, K. E., & Freire, M. (2020). Inflammatory Networks Linking Oral Microbiome with Systemic Health and Disease. *J. Dent. Res.*, 99, 1131–1139. <https://doi.org/10.1177/0022034520926126>
58. Bezerra, B., Fisher, M., Pirih, F. Q., & Casarin, M. (2024). The potential impact of periodontitis on cerebral small vessel disease. *Mol Oral Microbiol*, 39(4), 190-198. <https://doi.org/10.1111/omi.12443>
59. Zheng, X., Li, X., Zhen, J., Xue, D., Hu, J., Cao, Q., Xu, A., Cheung, B. M. Y., Wu, J., Li, C. (2023). Periodontitis is associated with stroke. *J Transl Med.*, 6(21(1)), 697. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04545-1>
60. You, Z., Cushman, M., Jenny, N. S., Howard, G. (2009). Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis*, 203(2), 615-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.037>
61. Chen, B.-Y., Lin, W.-Z., Li, Y.-L., Bi, C., Du, L.-J., Liu, Y., Zhou, L.-J., Liu, T., Xu, S., Shi, C.-J. (2022). Roles of Oral Microbiota and Oral-Gut Microbial Transmission in Hypertension. *J. Adv. Res.*, 43, 147–161. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.03.007>

62. Bryan, N. S., Tribble, G., & Angelov, N. (2017). Oral Microbiome and Nitric Oxide: The Missing Link in the Management of Blood Pressure. *Curr. Hypertens. Rep.*, 19, 33. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0725-2>
63. Houston, M., & Hays, L. (2014). Acute Effects of an Oral Nitric Oxide Supplement on Blood Pressure, Endothelial Function, and Vascular Compliance in Hypertensive Patients. *J. Clin. Hypertens.* 16, 524–529. <https://doi.org/10.1111/jch.12352>
64. Goh, C. E., Trinh, P., Colombo, P. C., Genkinger, J. M., Mathema, B., Uhlemann, A., LeDuc, C., Leibel, R., Rosenbaum, M., & Paster, B. J. (2019). Association Between Nitrate-Reducing Oral Bacteria and Cardiometabolic Outcomes: Results From ORIGINS. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.*, 8, e013324. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013324>
65. Hyde, E. R., Andrade, F., Vaksman, Z., Parthasarathy, K., Jiang, H., Parthasarathy, D. K., Torregrossa, A. C., Tribble, G., Kaplan, H. B., & Petrosino, J. F. (2014). Metagenomic Analysis of Nitrate-Reducing Bacteria in the Oral Cavity: Implications for Nitric Oxide Homeostasis. *PLoS one*, 9, e88645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088645>
66. Ren, Y., Liang, J., Hu, W., Xie, J., Zheng, Y., Song, W., Zhu, J., Zhou, H., Wu, Q., & He, Y. (2024). Association between Oral Microbial Nitrate Metabolism and Poor Prognosis in Acute Ischemic Stroke Patients with a History of Hypertension. *J. Oral Microbiol*, 16, 2382620. <https://doi.org/10.1080/20002297.2024.2382620>
67. Medina-Leyte, D. J., Zepeda-García, O., Domínguez-Pérez, M., González-Garrido, A., Villarreal-Molina, T., & Jacobo-Albavera, L. (2021). Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 3850. <https://doi.org/10.3390/ijms22083850>
68. Li, Q., Ouyang, X., & Lin, J. (2022). The Impact of Periodontitis on Vascular Endothelial Dysfunction. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, 12, 998313. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.998313>
69. Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Sasser, H. C., Fox, P. C., Paster, B. J., & Bahrani-Mougeot, F. K. (2008). Bacteremia Associated with Toothbrushing and Dental Extraction. *Circulation*, 117, 3118–3125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524>
70. Reyes, L., Getachew, H., Dunn, W. A., & Progulske-Fox, A. (2020). Porphyromonas gingivalis W83 Traffics via ICAM1 in Microvascular Endothelial Cells and Alters Capillary Organization in Vivo. *J. Oral Microbiol*, 12, 1742528. <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1742528>
71. Xu, T., Dong, Q., Luo, Y., Liu, Y., Gao, L., Pan, Y., & Zhang, D. (2021). Porphyromonas gingivalis Infection Promotes Mitochondrial Dysfunction through Drp1-Dependent Mitochondrial Fission in Endothelial Cells. *Int. J. Oral Sci.*, 13, 28. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00134-4>
72. Ana, P., Draginja, K., Dimitrije, M., Ivan, M., & Mariola, S. (2013). The Markers of Systemic Inflammation in Patients with Chronic Periodontitis: Leukocytes, C-Reactive Protein and Fibrinogen. *World J. Prev. Med.*, 1, 43–49. <https://doi.org/10.12691/jpm-1-3-6>
73. Surma, S., & Banach, M. (2021). Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases—Review of the Literature and Clinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 193. <https://doi.org/10.3390/ijms23010193>
74. Chen, Z., Cao, Y., Jiang, W., Yan, Z., Cai, G., Ye, J., Wang, H., & Liu, L. (2024). Porphyromonas gingivalis OMVs Promoting Endothelial Dysfunction via the STING Pathway in Periodontitis. *Oral Dis.*, 1–14. <https://doi.org/10.1111/odi.14969>
75. Pablo-Moreno, J. A. D., Serrano, L. J., Revuelta, L., Sánchez, M. J., & Liras, A. (2022). The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 8283. <https://doi.org/10.3390/ijms23158283>

76. Song, L.-T., Tada, H., Nishioka, T., Nemoto, E., Imamura, T., Potempa, J., Li C.-Y., Matsushita, K., & Sugawara, S. (2021). Porphyromonas gingivalis Gingipains-Mediated Degradation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Leads to Delayed Wound Healing Responses in Human Endothelial Cells. *J. Innate Immun*, *14*, 306–319. <https://doi.org/10.1159/000519737>
77. Fernandes, D., Khambata, R. S., Massimo, G., Ruivo, E., Gee, L. C., Foster, J., Goddard, A., Curtis, M., Barnes, M. R., & Wade, W. G. (2023). Local Delivery of Nitric Oxide Prevents Endothelial Dysfunction in Periodontitis. *Pharmacol. Res.*, *188*, 106616. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106616>
78. Malekmohammad, K., Bezsonov, E. E., & Rafieian-Kopaei, M. (2021). Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular and Cellular Mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.*, *8*, 707529. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.707529>
79. Sanz, M., Marco del Castillo, A., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D’Aiuto, F., Bouchard, P., Chapple, I., Dietrich, T., Gotsman, I., & Graziani, F. (2020). Periodontitis and Cardiovascular Diseases: Consensus Report. *J. Clin. Periodontol*, *47*, 268–288. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13189>
80. Iwasaki, M., Kimura, Y., Yamaga, T., Yamamoto, N., Ishikawa, M., Wada, T., Sakamoto, R., Ishimoto, Y., Fujisawa, M., & Okumiya, K. A. (2021). Population-Based Cross-Sectional Study of the Association between Periodontitis and Arterial Stiffness among the Older Japanese Population. *J. Periodontal Res.*, *56*, 423–431. <https://doi.org/10.1111/jre.12835>
81. Kong, P., Cui, Z.-Y., Huang, X.-F., Zhang, D.-D., Guo, R.-J., & Han, M. (2022). Inflammation and Atherosclerosis: Signaling Pathways and Therapeutic Intervention. *Signal Transduct. Target. Ther.*, *7*, 131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
82. Veceli Dalla Sega, F., Fortini, F., Aquila, G., Campo, G., Vaccarezza, M., & Rizzo, P. (2019). Notch Signaling Regulates Immune Responses in Atherosclerosis. *Front. Immunol*, *10*, 1130. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01130>
83. Xie, M., Tang, Q., Nie, J., Zhang, C., Zhou, X., Yu, S., Sun, J., Cheng, X., Dong, N., & Hu, Y. (2020). BMAL1-Downregulation Aggravates Porphyromonas gingivalis-Induced Atherosclerosis by Encouraging Oxidative Stress. *Circ. Res.*, *126*, e15–e29. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315502>
84. Sampath, C., Okoro, E. U., Gipson, M. J., Chukkapalli, S. S., Farmer-Dixon, C. M., & Gangula, P. R. (2021). Porphyromonas gingivalis Infection Alters Nrf2-Phase II Enzymes and Nitric Oxide in Primary Human Aortic Endothelial Cells. *J. Periodontol*, *92*, :54–65. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0444>
85. Huang, X., Xie, M., Lu, X., Mei, F., Song, W., Liu, Y., & Chen, L. (2023). The Roles of Periodontal Bacteria in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, *24*, 12861. <https://doi.org/10.3390/ijms241612861>
86. Lönn, J., Ljunggren, S., Klarström-Engström, K., Demirel, I., Bengtsson, T., & Karlsson, H. (2018). Lipoprotein Modifications by Gingipains of Porphyromonas gingivalis. *J. Periodontal Res.*, *53*, 403–413. <https://doi.org/10.1111/jre.12527>
87. Sun, X., Gao, J., Meng, X., Lu, X., Zhang, L., & Chen, R. (2021). Polarized Macrophages in Periodontitis: Characteristics, Function, and Molecular Signaling. *Front. Immunol*, *12*, 763334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763334>
88. Moldvai, J., Orsós, M., Herczeg, E., Uhrin, E., Kivovics, M., & Németh, O. (2022). Oral health status and its associated factors among post-stroke inpatients: a cross-sectional study in Hungary. *BMC Oral Health*, *14*(22(1)), 234. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02259-2>
89. Meschia, J. F., Bushnell, C., Boden-Albala, B., Braun, L. T., Bravata, D. M., Chaturvedi, S., Creager, M. A., Eckel, R. H., Elkind, M. S., Fornage, M., & Goldstein, L. B. (2014). Guidelines

for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(12), 3754-832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>

90. Lyons, M., Smith, C., Boaden, E., Brady, M. C., Brocklehurst, P., Dickinson, H., Hamdy, S., Higham, S., Langhorne, P., Lightbody, C., McCracken, G., Medina-Lara, A., Sproson, L., Walls, A., & Watkins, D. C. (2018). Oral care after stroke: Where are we now? *Eur Stroke J.*, 3(4), 347-354. <https://doi.org/10.1177/2396987318775206>

91. Yoneyama, T., Yoshida, M., Ohru, T., Mukaiyama, H., Okamoto, H., Hoshiya, K., Ihara, S., Yanagisawa, S., Ariumi, S., Morita, T., Mizuno, Y., Ohsawa, T., Akagawa, Y., Hashimoto, K., & Sasaki, H. (2002). Oral Care Working Group. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.*, 50(3), 430-3. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50106.x>

92. Teismann, I. K., Steinstraeter, O., Stoeckigt, K., Suntrup, S., Wollbrink, A., Pantev, C., & Dziewas, R. (2007). Functional oropharyngeal sensory disruption interferes with the cortical control of swallowing. *BMC Neurosci*, 2(80), 62. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-8-62>

93. Arai, K., Sumi, Y., Uematsu, H., & Miura, H. (2003). Association between dental health behaviours, mental/physical function and self-feeding ability among the elderly: a cross-sectional survey. *Gerodontology*, 20(2), 78-83. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2003.00078.x>

94. Martino, R., Foley, N., Bhogal, S., Diamant, N., Speechley, M., & Teasell, R. (2005). Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*, 36(12), 756-2763. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb>

95. Dai, R., Lam, O. L., Lo, E. C., Li, L. S., Wen, Y., & McGrath, C. (2015). Orofacial functional impairments among patients following stroke: a systematic review. *Oral Dis.*, 21(7), 836-849. <https://doi.org/10.1111/odi.12274>

96. Janket, S. J., Jones, J. A., Rich, S., Meurman, J., Garcia, R., & Miller, D. (2003). Xerostomic medications and oral health: the veterans dental study (part I). *Gerodontology*, 20(1), 41-49. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2003.00041.x>

Работа поступила
в редакцию 09.12.2024 г.

Принята к публикации
18.12.2024 г.

Ссылка для цитирования:

Юсупов Ф. А., Юлдашев А. А., Юсупов А. Ф., Абдыкадыров М. Ш. Влияние микробиоты полости рта на прогноз и тяжесть инсульта // Бюллетень науки и практики. 2025. Т. 11. №1. С. 124-145. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/110/17>

Cite as (APA):

Yusupov, F., Yuldashev, A., Yusupov, A., & Abdykadyrov, M. (2025). The Effect of Oral Microbiota on the Severity and Prognosis of Stroke. *Bulletin of Science and Practice*, 11(1), 124-145. (In Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/110/17>