

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1.314-08/-07

Артериальная гипертензия и пародонтит: ключевые аспекты коморбидности

**А. В. Погодина, О. В. Валявская, Л. Р. Колесникова,
Л. В. Рычкова, С. И. Колесников**

Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека», Иркутск, Россия

Контактная информация:

Погодина Анна Валерьевна,
ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека»,
ул. Тимирязева, д. 16, Иркутск,
Россия, 664003.
E-mail: pogodina_av@inbox.ru

*Статья поступила в редакцию
02.11.18 и принята к печати 22.04.19.*

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) и пародонтит являются одними из самых распространенных неинфекционных болезней в мире. Значимость АГ как ключевого фактора кардиоваскулярного риска неоспоримо доказана. В последние годы влияние на сердечно-сосудистый риск показано и для пародонтита. Однако связь этих двух заболеваний между собой остается предметом дискуссии, так же, как и степень воздействия одного заболевания на другое. **Целью** написания данного **обзора** были изучение и систематизация имеющихся в литературе сведений об ассоциации между АГ и пародонтитом и рассмотрение возможных механизмов, объясняющих эту связь. На основании проведенного анализа литературы было показано, что АГ и пародонтит формируют между собой истинно коморбидные ассоциации. Связь между ними сохраняет свою значимость даже после учета наиболее существенных вмешивающихся факторов. Модификаторами этой связи являются возраст больных и активность пародонтального воспаления. Ключевыми механизмами, опосредующими формирование ассоциации между АГ и пародонтитом, являются воспаление и окислительный стресс, вызывающие ухудшение структурно-функциональных свойств артериальных сосудов. С другой стороны, гемодинамические нарушения, вызванные АГ, могут вызывать костное и сосудистое ремоделирование пародонта, способствуя возникновению и поддержанию локального воспаления. Оценке влияния пародонтологического лечения на уровень артериального давления (АД) посвящено небольшое количество исследований, но полученные в них результаты свидетельствуют о том, что включение обследования пародонта и, при необходимости, лечения в алгоритм наблюдения пациентов с гипертонической болезнью может улучшить степень контроля АД. Оценка влияния лечения заболеваний пародонта на индивидуальный и популяционный профиль кардиоваскулярного риска может стать перспективным направлением научных исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пародонтит, артериальное давление, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление, окислительный стресс

Для цитирования: Погодина А. В., Валявская О. В., Колесникова Л. Р., Рычкова Л. В., Колесников С. И. Артериальная гипертензия и пародонтит: ключевые аспекты коморбидности. Артериальная гипертензия. 2019;25(6):682–692. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-682-692

Arterial hypertension and periodontitis: key aspects of comorbidity

**A. V. Pogodina, O. V. Valyavskaya, L. R. Kolesnikova,
L. V. Rychkova, S. I. Kolesnikov**
Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction
Problems, Irkutsk, Russia

Corresponding author:
Anna V. Pogodina,
Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems,
16 Timiryazeva street, Irkutsk,
664003 Russia.
E-mail: pogodina_av@inbox.ru

Received 2 November 2018;
accepted 22 April 2019.

Abstract

Hypertension and periodontitis are one of the most prevalent infectious diseases worldwide. Hypertension is a key cardiovascular risk factor. In the recent studies, the role of periodontitis in cardiovascular pathology was also proven. However, the relation between these diseases is disputable. The review aims at investigation and systematization of the available evidence about the association between hypertension and periodontitis and the potential underlying mechanisms. We demonstrate that hypertension and periodontitis are co-morbidities, and their interrelation remains significant even when other confounders are considered. Age and the activity of periodontitis modify the interrelation, and the key mechanisms include inflammation and oxidative stress leading to the deterioration of vascular function and structure. On the other hand, hypertension-related hemodynamic changes can lead to bone and vascular remodeling of the parodontium which maintains local inflammation. Just a few studies assess the effects of the treatment of periodontitis on blood pressure (BP) levels. The results confirm that the assessment of parodontium and specific treatment (when required) can improve BP control. The individual and population cardiovascular effects of treatment of parodontium pathology should be assessed in complex cardiovascular examination.

Key words: hypertension, periodontitis, blood pressure, cardiovascular diseases, inflammation, oxidative stress

For citation: Pogodina AV, Valyavskaya OV, Kolesnikova LR, Rychkova LV, Kolesnikov SI. Arterial hypertension and periodontitis: key aspects of comorbidity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(6):682–692. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-682-692

Ежегодно от неинфекционных заболеваний умирает 41 миллион человек в мире и наибольшая доля (17,9 миллиона) в структуре этой смертности приходится на болезни сердечно-сосудистой системы (ССЗ). Поэтому Всемирная организация здравоохранения призывает сосредоточить усилия на борьбе с основными факторами риска этих заболеваний, что позволило бы предотвратить примерно три четверти случаев инфарктов, инсультов и сахарного диабета 2-го типа [1].

Артериальная гипертензия (АГ) является ключевым фактором риска ССЗ, с которым ассоциировано 54 % инсультов и 47 % случаев ишемической

болезни сердца. По последним данным, распространенность АГ во взрослой популяции составляет 30–45 % и увеличивается с возрастом [2].

Доказано, что снижение артериального давления (АД) может существенно уменьшить преждевременную заболеваемость и смертность. Но, несмотря на достигнутый в последние годы значительный прогресс в понимании патофизиологии АГ и ассоциированных с ней рисков, уровень контроля АД в мире остается далеким от удовлетворительного [2].

Существенной особенностью АГ, затрудняющей достижение прогресса на пути борьбы

с данным заболеванием, является высокая частота коморбидности. Характерной чертой коморбидных заболеваний является их взаимоотягочающее влияние, которое необходимо учитывать при выборе подходов к диагностике и лечению. К наиболее часто встречающимся коморбидным заболеваниям при АГ относятся: ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярная болезнь [3]. Активно изучается проблема коморбидности АГ и онкологических заболеваний.

Относительно новым аспектом коморбидности при АГ является ее ассоциация с воспалительными болезнями пародонта. Важность научного поиска в данном направлении обусловлена высокой распространенностью пародонтита в человеческой популяции (по данным эпидемиологических исследований, генерализованный, вовлекающий более трети зубов, пародонтит выявляется у 49 % населения, и 80–90 % людей имеют легкие формы этого заболевания [4, 5]), а также растущими доказательствами того, что наличие воспаления в пародонте имеет независимое влияние на риск ССЗ [6]. Изучение связи между двумя распространенными неинфекционными заболеваниями, каждое из которых ассоциировано с повышением сердечно-сосудистого риска, может быть важным для оптимизации терапевтических и профилактических подходов к медицинскому сопровождению как кардиологических больных, так и стоматологических пациентов.

Вместе с тем к настоящему моменту наличие значимой независимой связи между АГ и пародонтитом, а также опосредующие ее механизмы остаются предметом дискуссии, так же, как и степень воздействия одного заболевания на другое [7]. Проблемы при достижении консенсуса по данному вопросу обусловлены трудностями систематизации результатов, полученных в исследованиях, весьма различающихся по методологии, вовлекаемым популяциям, перечню других вмешивающихся факторов, которые принимаются во внимание. Затрудняет интерпретацию и наличие у данных заболеваний общих факторов риска, таких как курение, гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет, гиподинамия, отягощенная наследственность, социально-экономический статус [8, 9].

Целью написания данного обзора являются изучение и систематизация имеющихся в литературе сведений об ассоциации между АГ и пародонтитом и рассмотрение возможных механизмов, объясняющих эту связь.

Доказательства связи между пародонтитом и артериальной гипертензией

Как упоминалось выше, взаимоотношения между АГ и пародонтитом активно изучаются в течение последних десятилетий, однако проведенные исследования предоставляют противоречивые результаты. Некоторые из них не подтверждают наличия связи между этими двумя заболеваниями [10–12], но большинство других свидетельствует о том, что такая связь существует и сохраняет свою значимость даже после учета наиболее важных вмешивающихся факторов [13–22]. Заслуживает отдельного упоминания проведенный R. Martin-Cabezas с соавторами (2016) метаанализ шестнадцати исследований, который также подтвердил наличие ассоциации среднетяжелого и тяжелого пародонтита с АГ (отношение шансов (ОШ) 1,50; 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 1,27–1,78). Немаловажно, что при включении в анализ только тех исследований, в которых использовались надежные критерии для постановки диагнозов, сила этой ассоциации даже увеличилась (ОШ 1,64; 95 % ДИ 1,23–2,19) [23].

Согласно результатам ряда исследований, модификатором ассоциации между АГ и пародонтитом является возраст больных. При этом наиболее ярко она проявляется у более молодых участников [18, 24–26] и присутствует уже у подростков [27]. Одно из самых крупных исследований, проведенное во французской когорте (n = 102330) и показавшее, что отсутствие зубов, плохая гигиена полости рта и воспаление десен являются значимыми независимыми переменными, связанными с АГ у людей моложе 65 лет, не обнаружило связи между АГ и индивидуальными или совокупными стоматологическими переменными у лиц старше этого возраста [26]. В Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (n = 14625) после применения корректировки для большого числа вмешивающихся факторов было показано, что наиболее значимой связью между пародонтитом и АГ была у женщин в возрасте 30–59 лет. При этом она была максимальной в 30–39-летнем возрасте и в дальнейшем ослабевала [18].

Важную информацию по изучаемому вопросу предоставляют работы, в которых изучается связь АГ с активностью пародонтального воспаления. Поперечное исследование, проведенное в Швеции и включавшее 4254 участника в широком возрастном диапазоне, показало, что сила связи между пародонтитом и АГ увеличивается с увеличением степени тяжести поражения пародонта (ОШ для тренда здоровый пародонт, гингивит, умеренный или тяжелый пародонтит 1,32; 95 % ДИ 1,13–1,54)

[17]. Наличие более значимой ассоциации АГ с тяжелыми формами пародонтита была подтверждена и в упомянутом выше метаанализе [23]. Вместе с тем в исследовании А. Hassan и соавторов (2013), основанном на данных медицинской документации и самоотчетах участников, не было обнаружено большей склонности к развитию АГ у лиц с выраженными проявлениями пародонтита, что может быть отнесено к особенностям методологии данного исследования [28].

Важное практическое значение имеет вопрос, на каком этапе пародонтального воспаления формируется связь между двумя заболеваниями. Ответ на него дает исследование когорты KNHANES ($n = 19560$), которое показывает, что связь между состоянием пародонта и АГ формируется очень рано, еще до появления развернутой клиники пародонтального воспаления. Интересной находкой этого исследования было то, что многомерный анализ, проведенный в подгруппе участников, не имеющих клинических проявлений пародонтита и скорректированный для большого количества вмешивающихся факторов, продемонстрировал наличие значимой ассоциации между АГ и кратностью чистки зубов [29].

Этот факт можно объяснить в свете результатов более раннего исследования, в котором было показано, что люди, которые чистят зубы по крайней мере два раза в день, имеют меньше видимого зубного налета по сравнению с теми, кто чистит зубы один раз в день или не чистит вообще [30]. Можно предположить, что индуцируемые бактериальными биопленками воспалительные и иммунные реакции в пародонте имеют место еще до развития клиники пародонтального воспаления. В этом аспекте чистка зубов, удаляя зубной налет, возможно, будет эффективной профилактикой обоих заболеваний.

Интересным и дискуссионным вопросом остается направление вектора причинно-следственных отношений в ассоциации заболеваний пародонта и АГ. К сожалению, большинство исследований в силу их поперечного дизайна не позволяют на него ответить, а количество доступных продольных исследований невелико, и результаты их неоднозначны [25, 31–34].

Так, в серии проспективных когортных исследований Т. Morita и соавторами (2010, 2016) показано, что у людей с исходно нормальным уровнем АД наличие пародонтита было связано с развитием АГ в процессе динамического наблюдения, и этот риск был значительно большим у участников с длительно (более 6 лет) существующими пародонтальными карманами. Эти результаты свидетельствуют о том, что наличие нелеченого пародонтита может

существенно повышать риск развития АГ у предрасположенных субъектов [32, 33].

В проспективном исследовании Y. Kawabata и соавторов (2016) наличие у участников (4516 студентов) с предгипертензией пародонтальных карманов глубиной ≥ 4 мм и кровоточивости десен при зондировании было ассоциировано с развитием АГ в динамике трехлетнего наблюдения, после учета классических факторов кардиоваскулярного риска (ОШ 2,74; 95 % ДИ 1,19–6,29) [34].

Вместе с тем в проведенном в США исследовании, в котором приняли участие 31 543 медицинских работника с нормальным уровнем АД, не было обнаружено связи между пародонтитом (имеющимся на момент включения в исследование или возникшим во время его проведения) и развитием АГ в течение 20 лет наблюдения [25]. Следует, однако, заметить, что суждение о наличии пародонтита и АГ в данном исследовании делалось на основании самоотчетов участников.

Нам не удалось найти в доступной литературе проспективных исследований, оценивающих риск развития пародонтита у лиц с АГ и исходно здоровым пародонтом, хотя такие исследования представляют несомненный интерес.

Пародонтит и артериальная гипертензия: возможные механизмы ассоциации

Наиболее обсуждаемыми в литературе механизмами, опосредующими связь пародонтита и АГ, являются системная генерализация местного воспалительного процесса, окислительный стресс, нарушение функции эндотелия. Вместе с тем нельзя игнорировать неблагоприятное влияние АГ на ткани пародонта, способствующее, при прочих равных условиях, развитию и поддержанию хронического воспаления [7].

За последние три десятилетия роль сосудистого воспаления как механизма, участвующего в прогрессировании АГ, получила серьезное фундаментальное обоснование благодаря большому количеству клинических и экспериментальных работ [35, 36].

Общая площадь воспаления при пародонтите довольно велика и примерно эквивалентна размеру ладони [37]. Следовательно, локально продуцируемые в очаге провоспалительные цитокины — фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и IL-6, могут поступать в системный кровоток и индуцировать выработку печенью реактивов острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, сывороточный амилоид А), способствуя формированию эндотелиальной дисфункции [8, 38, 39]. Имеются доказательства того,

что в сыворотке крови людей с хроническим агрессивным пародонтитом, не имеющих других хронических заболеваний, концентрация острофазовых маркеров и воспалительных цитокинов выше, чем в контрольной группе людей со здоровым пародонтом, в то время как уровень противовоспалительных медиаторов у них снижен [40]. Наличие более высоких сывороточных концентраций СРБ у пациентов с пародонтитом было подтверждено и в ходе мета-анализа 10 исследований случай–контроль [41].

С другой стороны, показано, что у людей с АГ имеется сопряженность плазменных уровней СРБ с жесткостью артериальных сосудов, атеросклерозом, повреждением органов-мишеней и сердечно-сосудистыми событиями. Более того, у лиц с исходно нормальным уровнем АД уровни СРБ были предиктором развития АГ в динамике наблюдения [42].

На основании вышесказанного можно предположить, что наличие в организме хронического очага инфекции, которым является длительно существующее и волнообразно протекающее воспаление в пародонте, может усиливать системный воспалительный ответ и вносить вклад в консолидацию повышенного уровня АД или даже способствовать его повышению у исходно нормотензивных predisposed субъектов.

Другим возможным механизмом, опосредующим связь пародонтита и АГ, является окислительный стресс. Давно и хорошо доказано, что окислительный стресс играет большую роль в развитии и становлении АГ, поскольку реактивные формы кислорода являются медиаторами для вазоконстрикции и сосудистого воспаления, а биодоступность NO во многом зависит от редокс-статуса [43–48]. С другой стороны, есть доказательства того, что при пародонтите существует избыточная продукция свободных радикалов в зоне воспаления, способствующая разрушению тканей пародонта [49]. Образующиеся при этом реактивные кислородные радикалы вызывают дисбаланс между окислительной и антиоксидантной активностью [50]. Кроме того, бактериальные эндотоксины могут способствовать окислительному стрессу, опосредованному митохондриальной дисфункцией, которая снижает уровень коэнзима Q10 и активность цитратсинтазы, что еще больше увеличивает скорость образования свободных радикалов [51]. По мере того как состояние пародонта ухудшается, реактивные формы кислорода попадают в системную циркуляцию, приводя к окислительному стрессу на системном уровне [8, 52, 53]. F. D'Aiuto с соавторами (2010) продемонстрировали, что у пациентов с пародонтитом были более высокие уровни диакрон-реактивных кислородных метаболитов и более низкие уровни

общих антиоксидантных сквенджеров по сравнению со здоровыми людьми в группе контроля. Результаты были независимы от возраста и пола, а также других факторов, в том числе этнической принадлежности, курения и липидных профилей участников [50].

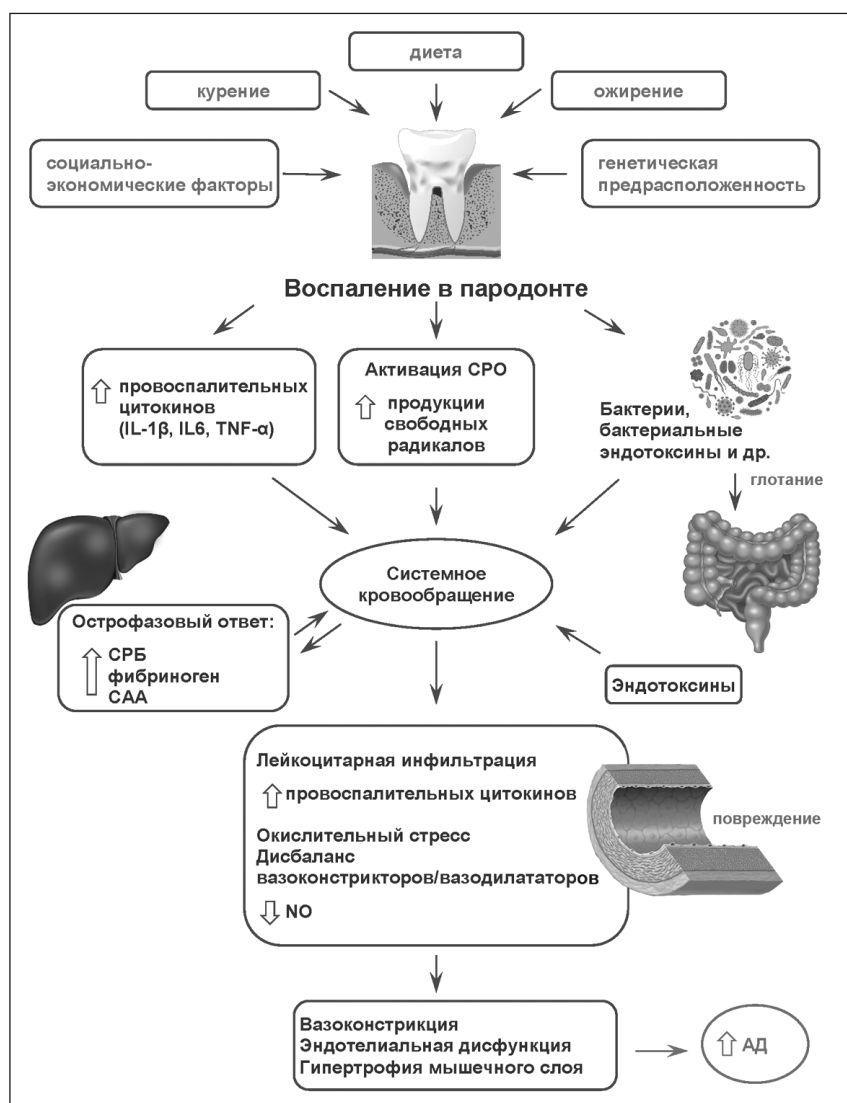
Таким образом, представляется, что хроническое воспаление и окислительный стресс являются ключевыми моментами, опосредующими связь между пародонтитом и АГ. Вероятнее всего, эта связь реализуется через ухудшение структурно-функциональных свойств артериальных сосудов [8]. Подтверждением этому являются результаты поперечного исследования S. Amag с соавторами (2003), в котором было обнаружено, что степень нарушения эндотелийзависимой поток-опосредованной дилатации плечевой артерии у нормотензивных пациентов с тяжелым пародонтитом сопоставима с таковой у пациентов с АГ [54]. Кроме того, есть работы, свидетельствующие об улучшении эндотелийзависимой вазодилатации после пародонтологического лечения как у нормотензивных, так и у гипертензивных больных [55].

К настоящему времени в полости рта обнаружено более 700 видов бактерий, формирующих симбиотическую связь и образующих в процессе своей жизнедеятельности на поверхности зубов и десен биопленки — зубной налет. Биопленки высвобождают биологически активные продукты — бактериальные липополисахариды, хемотаксические пептиды, белковые токсины и органические кислоты [8]. Эрозирование десен в пародонтальных карманах способствует распространению бактерий и продуктов их жизнедеятельности из пародонта в системную циркуляцию. Бактериемия и эндотоксемия, накопление соединений, образующихся при окислительном стрессе, а также перекрестная реактивность или молекулярная мимикрия между антигенами бактерий и аутоантигенами рассматриваются как дополнительные механизмы, потенциально связывающие заболевания пародонта с системными заболеваниями [8].

В последние годы предложен еще один механизм возможной связи пародонтита с системным воспалением, который может реализоваться через изменения кишечной микробиоты, вызванные проглатываемой со слюной *P. Gingivalis*. Модификация микробиоты повышает проницаемость кишечного эпителия и приводит к эндотоксемии, способствующей развитию системного воспалительного ответа [56].

Рисунок иллюстрирует возможные механизмы формирования патологических ассоциаций между АГ и воспалением в пародонте.

Рисунок. Возможные механизмы формирования патологических ассоциаций между пародонтитом и артериальной гипертензией



Примечание: СРО — свободнорадикальное окисление; СРБ — С-реактивный белок; САА — сывороточный амилоид альфа; АД — артериальное давление; IL (interleukin) – интерлейкин; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли.

Как уже упоминалось выше, опубликованные к настоящему времени данные о связи пародонтита и АГ не могут исключать возможности обратного влияния стойко повышенного уровня АД на состояние пародонта. Сейчас уже понятно, что большинство патофизиологических звеньев АГ переплетаются с ведущими аспектами развития и прогрессирования пародонтального синдрома, а ткани пародонта в биологическом сценарии АГ, наряду с другими органами-мишенями, могут включаться в процессы ремоделирования.

Повышение уровня АД вызывает изменения микроциркуляции (пролиферация интимального и эластического слоев с уменьшением просвета сосудов, питающих пародонтальную мембрану). Это может привести к артериоллярному и капиллярному разрежению и последующей ишемии пародонта, что

облегчает развитие пародонтита [57]. По данным ряда исследований, редификация микроциркуляторного русла наблюдается уже на начальных этапах развития АГ и даже у здоровых пациентов с отягощенной наследственностью по этому заболеванию [58]. Наличие неблагоприятных морфологических изменений в сосудах десневой и пародонтальной мембраны в виде гипертрофии мышечного и суб-эндотелиального слоев сосудистой стенки было подтверждено в эксперименте у крыс с реноваскулярной гипертензией [59].

Кроме того, следует учитывать, что изменение гемодинамических условий, нарушая взаимодействие важнейших компонентов конечного звена сосудистой системы (кровоток, форменные элементы, сосудистая стенка), создает идеальные условия для формирования нарушений в сосудисто-

тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза, что усугубляет микроциркуляторные расстройства [60].

Интересен ряд экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что высокое АД вызывает не только сосудистое ремоделирование, но и оказывает влияние на качество альвеолярной костной ткани у лабораторных животных. Так, в моделях экспериментального пародонтита, вызванного наложением лигатуры вокруг шейки первого левого нижнего моляра у крыс, было показано, что воспалительная реакция пародонта была значительно ярче выражена, и потеря костной ткани была большей у крыс с АГ, чем у нормотензивных животных [61, 62]. В другом исследовании у гипертензивных крыс обнаружено худшее качество альвеолярной костной ткани независимо от наличия воспаления [63]. Исследование J. Vanderlei с соавторами (2013) продемонстрировало, что деградация костной ткани альвеолярных отростков у крыс с АГ и экспериментальным пародонтитом продолжается даже после удаления повреждающего стимула [64].

Существующие публикации свидетельствуют о том, что в человеческом организме АГ тоже связана с нарушением метаболизма кальция [65] и снижением минеральной плотности костей [66], что может, теоретически, привести к ухудшению качества и альвеолярной кости. Однако в небольшом исследовании A. L. Fabris с соавторами (2017) было показано, что морфологические, гистологические и иммуногистохимические параметры альвеолярной костной ткани больных АГ, получающих терапию ИАПФ, сопоставимы с таковыми у людей в группе контроля [67]. Но, интерпретируя результаты этого исследования, следует учитывать показанное ранее в экспериментальных моделях положительное влияние ИАПФ на метаболизм костной ткани [68, 69], а также то, что в упомянутое исследование включали больных с полным контролем уровня АД на фоне данной терапии.

Влияние пародонтальной терапии на уровень артериального давления

Фактические данные, накопленные за годы изучения связи между АГ и пародонтитом, свидетельствуют о наличии между ними истинно коморбидных ассоциаций. Представляется, что эти заболевания имеют перекрывающийся спектр факторов риска и общие патогенетические механизмы, которые, потенцируя друг друга, приводят к ускоренной прогрессии обоих состояний. Исходя из этого, в ряде работ последних лет тестировалась гипотеза о возможном влиянии пародонтального лечения на здоровье сосудов. Предполагалось, что

это влияние может реализоваться через уменьшение выраженности системного воспаления.

Действительно, в нескольких исследованиях, в том числе выполненных с участием пациентов с пародонтитом, ССЗ и метаболическим синдромом, показано снижение уровня ключевых медиаторов системного воспаления, а также маркеров окислительного стресса в сыворотке крови после пародонтологического лечения [70, 71]. Умеренное, но статистически значимое воздействие терапии на уровни СРБ, подтверждено и в метаанализе трех исследований, проведенном S. Paraskevas с соавторами (2008) [41]. Однако в других работах изменений концентраций острофазовых реактантов после лечения пародонта не наблюдалось, что может указывать на различную восприимчивость к воспалительным стимулам или реакцию на терапию в разных популяциях обследуемых [70].

Оценка влияния пародонтальной терапии на уровень АД была предметом весьма небольшого количества исследований.

В исследовании D. S. Nada и соавторов (2015), которые изучали влияние нехирургического лечения пародонта на кардиоваскулярный и биохимический статус больных ишемической болезнью сердца, было показано значимое снижение уровня систолического АД в группе вмешательства по сравнению с контрольной группой, в которой лечение пародонтита не проводилось [72].

Небольшое проспективное когортное исследование F. Vidal с соавторами (2009) показало, что пародонтальная терапия приводила к значительному снижению АД, а также уровней СРБ, IL-6, фибриногена и степени гипертрофии левого желудочка у пациентов с рефрактерной гипертензией [73]. Исследование Q. B. Zhou с соавторами (2017) продемонстрировало, что интенсивное лечение пародонта у пациентов с предгипертензией приводило к снижению уровня АД и уменьшению потребности в медикаментозном лечении, а также сопровождалось снижением уровней высокочувствительного СРБ и IL-6 [74]. В исследовании W. Housken и соавторов (2016) было показано, что уровень систолического АД после лечения пародонта снижался даже у исходно нормотензивных субъектов [75]. Можно заметить, что проведенные исследования демонстрируют влияние пародонтального лечения на АД независимо от его исходного уровня.

Таким образом, несмотря на малое количество и небольшую мощность исследований, оценивающих влияние пародонтологического лечения на динамику АД у больных АГ, они предоставляют обнадеживающие результаты, свидетельствующие

о том, что лечение пародонта будет способствовать лучшему контролю АД в данной когорте больных.

Нельзя не остановиться отдельно на недавно опубликованных результатах наблюдения пациентов с гипертонической болезнью, участвовавших в исследовании NHANES 2009–2014 годов в США. Показано, что наличие у этих больных пародонтита сопровождалось худшим профилем систолического АД на фоне медикаментозного лечения АГ, то есть антигипертензивная терапия у пациентов с пародонтитом была менее эффективной, чем у людей со здоровым пародонтом [24]. Эти данные являются дополнительным свидетельством пользы включения обследования пародонта и, при необходимости, лечения его патологии в синергические стратегии, направленные на улучшение контроля АД дополнительно к медикаментозному лечению.

Заключение

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что АГ и пародонтит — состояния, каждое из которых повышает кардиоваскулярный риск — формируют между собой истинно коморбидные ассоциации. Представляется, что ключевыми механизмами, опосредующими формирование этих ассоциаций, являются воспаление и окислительный стресс. С другой стороны, гемодинамические нарушения, вызванные АГ, могут вызывать костное и сосудистое ремоделирование пародонта, способствуя возникновению и поддержанию пародонтального воспаления.

Оценке влияния пародонтологического лечения на уровень АД посвящено небольшое количество исследований, но полученные в них результаты свидетельствуют о том, что включение обследования и, при необходимости, лечения заболеваний пародонта в алгоритм наблюдения пациентов с гипертонической болезнью может улучшить степень контроля АД. Оценка влияния лечения заболеваний пародонта на индивидуальный и популяционный профиль кардиоваскулярного риска может стать перспективным направлением научных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Noncommunicable diseases. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

3. Чесникова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):432–440. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440 [Chesnikova AI, Batiushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2016;22 (5):432–440. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440. In Russian].

4. Eke PI, Dye BA, Wei L, Thornton-Evans GO, Genco RJ, CDC Periodontal Disease Surveillance workgroup. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. J Dent Res. 2012;91(10):914–920.

5. Burt B and the Research, Science, and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. J Periodontol. 2005;76(8):1406–1419.

6. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Russ J Cardiol. 2017;6(146):7–85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85

7. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. Atherosclerosis. 2011;219 (1):1–9. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.030

8. Leong XF, Ng CY, Badiah B, Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. Scientific World J. 2014;768237. doi:10.1155/2014/768237

9. Грудянов А. И., Овчинникова В. В. Воспалительные заболевания пародонта как фактор риска развития патологии сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). Стоматология. 2007;5:76–78. [Grudyanov AI, Ovchinnikova VV. Inflammatory diseases of parodontium as risk factor for cardiovascular system pathology development. Stomatologiya (Stomatology). 2007;86(5):76–78. In Russian].

10. Rivas-Tumanyan S, Campos M, Zevallos JC, Joshupura KJ. Periodontal disease, hypertension and blood pressure among older adults in Puerto Rico. J Periodontol. 2013;84(2):203–211. doi:10.1902/jop.2012.110748

11. Ollikainen E, Saxlin T, Tervonen T, Suominen AL, Knuuttila M, Jula A et al. Association between periodontal condition and hypertension in a non-smoking population aged 30–49 years: results of the Health 2000 Survey in Finland. J Clin Periodontol. 2014;41(12):1132–1138. doi:10.1111/jcpe.12316

12. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, Spijkervet FKL, Stijger A, Tromp JAH et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: A Cross Sectional Study. J Periodontol. 2010;81(11), 1622–1628. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100058>

13. Völzke H, Schwahn C, Dörr M, Schwarz S, Robinson D, Dören M et al. Gender differences in the relation between number of teeth and systolic blood pressure. J Hypertens. 2006;24(7):1257–1263.

14. Tsakos G, Sabbah W, Hingorani AD, Hingorani AD, Netuveli G, Donos N et al. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. J Hypertens. 2010;28(12):2386–2393. doi:10.1097/HJH.0b013e32833e0fe1

15. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs Jr DR, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). J Hypertens. 2010;28(7):1413–21. doi:10.1097/HJH.0b013e328338cd36

16. Блашкова С. Л., Галявич А. С., Василевская Е. М. Распространенность и структура заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к аортокоронарному шунтированию. Казанский медицинский журнал. 2015;96(2):170–174. [Blashkova SL, Galyavich AS, Vasilevskaya EM. Prevalence and structure of periodontal disease in patients with coronary heart disease preparing for coronary artery bypass surgery. Kazan Medical Journal. 2015;96(2):170–174. In Russian].
17. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of Myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol*. 2006;77(7):1173–1178.
18. Ahn YB, Shin MS, Byun JS, Kim HD. The association of hypertension with periodontitis is highlighted in female adults: results from the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Periodontol*. 2015;42(11):998–1005. doi:10.1111/jcpe.12471
19. Nesse W, Dijkstra PU, Abbas F, Spijkervet FK, Stijger A, Tromp JA et al. Increased prevalence of cardiovascular and autoimmune diseases in periodontitis patients: a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2010;81(11):1622–1628. doi:10.1902/jop.2010.100058
20. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *Br Med J*. 2010;340:c2451. doi:10.1136/bmj.c2451
21. Zhang L, Li YF, Liang ZZ, Ba PF, Sang XH, Liu J et al. The association between chronic periodontitis and hypertension in rural adult Uyghur residents. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2011;39(12):1140–1144.
22. Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. *Oral Dis*. 2011;17(6):560–563. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01800.x
23. Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S, Tenenbaum H et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2016;180:98–112. doi:10.1016/j.ahj.2016.07.018
24. Pietropaoli D, Pinto RD, Ferri C, Wright JT, Giannoni M, Ortu E et al. Poor oral health and blood pressure control among US hypertensive adults. Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2009 to 2014. *Hypertension*. 2018;72(6):1365–1373. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11528.
25. Rivas-Tumanyan S, Spiegelman D, Curhan GC, Forman JP, Joshupura KJ. Periodontal disease and incidence of hypertension in the health professionals follow-up study. *Am J Hypertens*. 2012;25(7):770–776. doi:10.1038/ajh.2012.32
26. Darnaud C, Thomas F, Pannier B, Danchin N, Bouchard P. Oral health and blood pressure: The IPC Cohort. *Am J Hypertens*. 2015;28(10):1257–1261. doi.org/10.1093/ajh/hpv025
27. Колесникова Л. Р., Погодина А. В., Федотова М. В., Валявская О. В., Рычкова Л. В. Стоматологическое здоровье подростков с артериальной гипертензией: обоснование рациональных подходов к профилактике. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(6):98–102. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-5-98-102. [Kolesnikova LR, Pogodina AV, Fedotova MV, Rychkova LV, Valyavskaya OV. Dental health of adolescents with arterial hypertension: rationale for approaches to prevention using calcium glycerophosphate and magnesium chloride. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018;63(6):98–102. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-5-98-102. In Russian].
28. Hassan A, Alam MK. Systemic conditions in patients with periodontal disease. *Inter Med J*. 2013;20(3):363–366.
29. Choi HM, Han K, Park YG, Park JB. Associations among oral hygiene behavior and hypertension prevalence and control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2015; 86(7):866–73. doi:10.1902/jop.2015.150025
30. Hill KB, Chadwick B, Freeman R, O’Sullivan I, Murray JJ. Adult Dental Health Survey 2009: relationships between dental attendance patterns, oral health behaviour and the current barriers to dental care. *Br Dent J*. 2013;214(1):25–32. doi:10.1038/sj.bdj.2012.1176
31. Lee JH, Oh JY, Youk TM, Jeong SN, Kim YT, Choi SH. Association between periodontal disease and non-communicable diseases: A 12-year longitudinal health-examinee cohort study in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7398. doi:10.1097/MD.0000000000007398
32. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N et al. A cohort study on the association between periodontal disease and the development of metabolic syndrome. *J Periodontol*. 2010;81(4):512–519. doi:10.1902/jop.2010.090594
33. Morita T, Yamazaki Y, Fujiharu C, Ishii T, Seto M, Nishinoue N et al. Association between the duration of periodontitis and increased cardiometabolic risk factors: a 9-year cohort study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(10):475–482.
34. Kawabata Y, Ekuni D, Miyai H, Kataoka K, Yamane M, Mizutani S et al. Relationship between prehypertension/hypertension and periodontal disease: a prospective cohort study. *Am J Hypertens*. 2016;29(3):388–396. doi:10.1093/ajh/hpv117
35. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Доготарь О. А., Виллевалде С. В., Мирилашвили Т. Ш. Характеристика субклинического воспаления у больных с неосложненной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2006;12(3):216–221. [Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Dogotar OA, Villevalde SV, Mirilashvili TS. Characteristics of subclinical inflammation in uncomplicated arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* = Arterial Hypertension. 2006;12(3):216–221. In Russian].
36. Барсуков А. В., Таланцева М. С., Коровин А. Е., Мирохина М. А., Дыдышко В. Т., Васильев В. Н. Эссенциальная гипертензия и воспаление. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013;(4):229–236. [Barsukov AV, Talantseva MS, Korovin AE, Mirohina MA, Dydyshko VT, Vasiliev VN. Essential hypertension and inflammation. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii* = Bulletin of the Russian Academy of Military Medicine. 2013;(4):229–236. In Russian].
37. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8):668–673. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01249.x
38. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30–45.
39. Bansal T, Pandey A, Deepa, D, Asthana AK. C-reactive protein (CRP) and its association with periodontal disease: a brief review. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(7): ZE21–4. doi:10.7860/JCDR/2014/8355.4646
40. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2099–2107.
41. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008;35(4):277–290.
42. Hage FG. C-reactive protein and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014;28(7):410–415. doi:10.1038/jhh.2013.111
43. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol*. 2013;40(Suppl 14):S51–S69. doi:10.1111/jcpe.12060

44. Колесникова Л. И., Долгих В. В., Осипова Е. В., Натяганова Л. В., Погодина А. В., Гребенкина Л. А. и др. Окислительный стресс у подростков с лабильной артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал (Томск). 2009;24(3–1):25–27. [Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Osipova EV, Natyaganova LV, Pogodina AV, Grebenkina LA. et al. Oxidative stress in adolescents having labile arterial hypertension. Siberian Medical Journal. 2009;24(3–1):25–27. In Russian].
45. Колесникова Л. И., Натяганова Л. В., Осипова Е. В., Долгих М. И., Долгих В. В., Погодина А. В. Формирование окислительного стресса у мальчиков-подростков с артериальной гипертензией. Вопросы диагностики в педиатрии. 2012; 4(4):43–45. [Kolesnikova LI, Natyaganova LV, Osipova EV, Dolgikh MI, Dolgikh VV, Pogodina AV. Oxidative stress formation in teenage boys with hypertension. Voprosy Diagnostiki v Pediatrii = Issues on Diagnostics in Pediatrics. 2012;4(4):43–45. In Russian].
46. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. Biomed Res Int. 2014;2014:406960.
47. González J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. World J Cardiol. 2014;6(6):353–366.
48. Montezano AC, Dulak-Lis M, Tsiropoulou S, Touyz KM. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. Can J Cardiol. 2015;31(5):631–641. doi:10.1016/j.cjca.2015.02.008
49. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. Periodontol. 2007;43:160–232.
50. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Patel K, Suvan J, Donos N. Oxidative stress, systemic inflammation, and severe periodontitis. J Dent Res. 2010;89(11):1241–1246. doi:10.1177/0022034510375830
51. Bullon P, Cordero MD, Quiles JL, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MDC, Battino M. Mitochondrial dysfunction promoted by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide as a possible link between cardiovascular disease and periodontitis. Free Radic Biol Med. 2011;50(10):1336–1343. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.018
52. Горбачева И. А., Орехова Л. Ю., Сычева Ю. А., Султанова Н. Ф., Чудинова Т. Н. Роль гипоксии и процессов перекисного окисления в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология. 2010;15(3):6–8. [Gorbacheva IA, Orekhova LY, Sycheva YuA, Sultanova NF, Chudinova TN. Role of a hypoxia and peroxidation processes in arterial hypertension pathogenesis and inflammatory periodontal diseases. Periodontology. 2010;56(3):6–8. In Russian].
53. Gumus P, Huseynalemdaroglu B, Buduneli N. The role of oxidative stress in the interaction of periodontal disease with systemic diseases or conditions. Oxid Antioxid Med Sci. 2016;5(2):33–3817.
54. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(7):1245–1249.
55. Orlandi M, Suvan J, Petrie A, Donos N, Masi S, Hingorani A et al. Association between periodontal disease and its treatment, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2014;236(1):39–46. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.002
56. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. Sci Rep. 2014;4:4828. doi:10.1038/srep04828
57. Macedo Paizan ML, Vilela-Martin JF. Is there an association between periodontitis and hypertension? Curr Cardiol Rev. 2014;10(4):355–361. doi:10.2174/1573403X10666140416094901
58. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, Spitzer G, Sternitzky R, Franke RP et al. Microcirculation in hypertensive patients. Biorheology. 2013;50(5–6):241–255. doi:10.3233/BIR-130645
59. Castelli WA, Diaz-Perez R, Nasjleti CE, Caffesse RG. Effect of renovascular hypertension on the morphology of oral blood vessels. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1978;46(4):576–582.
60. Плеханова О. С., Парфенова Е. В., Ткачук В. А. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения. Кардиология. 2015;7(55):63–77. [Plekhanova OS, Parfenova EV, Tkachuk VA. Mechanisms of Vascular Remodeling Following Arterial Injury. Kardiologiya. 2015;55(7):63–77. In Russian].
61. Leite CL, Redins CA, Vasquez EC, Meyrelles SS. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Hypertens. 2005;27(6):523–523.
62. Bonato CF, do-Amaral CCF, Belini L, Salzedas LMP, Oliveira SHPD. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. J Periodontol Res. 2012;47(6):783–792. doi:10.1111/j.1600-0765.2012.01496.x
63. Bastos MF, Brilhante FV, Goncalves TE, Pires AG, Napimoga MH, Marques MR et al. Hypertension may affect tooth-supporting alveolar bone quality: a study in rats. J Periodontol. 2010;81(7):1075–1083. doi:10.1902/jop.2010.090705
64. Vanderlei JMTMM, Messoria MR, Fernandes PG, Novaes AB, Palioto DB, Grisi MFM et al. Arterial hypertension perpetuates alveolar bone loss. Clin Exp Hypertens. 2013;35(1):1–5. doi:10.3109/10641963.2012.683969
65. McFarlane SI. Bone metabolism and the cardiometabolic syndrome: pathophysiologic insights. J Cardiometab Syndr. 2006;1(1):53–57.
66. Da Silva VN, Fiorelli LNM, Da Silva CC, Kurokawa CS, Goldberg TBL. Do metabolic syndrome and its components have an impact on bone mineral density in adolescents? Nutr Metab (Lond). 2017;14:1. doi:10.1186/s12986-016-0156-0
67. Fabris AL da S, Mulinari-Santos G, Hassumi JS, Freire AR, Faverani LP, Gruber R et al. Morphometric and histologic characterization of alveolar bone from hypertensive patients. Clin Implant Dent Relat Res. 2017;19(6):1106–1113. doi:10.1111/cid.12548
68. Bayar A, Turan A, Gulle K, Akpolat M, Turan I, Turhan E. The effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and the angiotensin II type 1 receptor blocker losartan on fracture healing in rats. Clin Invest Med. 2015;38(4):E164–E172.
69. Liu YY, Yao WM, Wu T, Xu BL, Chen F, Cui L. Captopril improves osteopenia in ovariectomized rats and promotes bone formation in osteoblasts. J Bone Miner Metab. 2011;29(2):149–158.
70. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. Arch Intern Med. 2003;163(10):1172–1179.
71. Torumtay G, Kırzioğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoğlu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. J Periodontol Res. 2015;51(4):489–498. doi:10.1111/jre.12328
72. Hada DS, Garg S, Ramteke GB, Ratre MS. Effeco on non-surgical periodontal treatment on clinical and biochemical risk markers of cardiovascular disease: A Randomized Trial. J Periodontol. 2015;86(11):1201–1211.
73. Vidal F, Figueredo CMS, Cordovil I, Fischer RG. Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial

hypertension. *J Periodontol.* 2009;80(5):786–791. doi:10.1902/jop.2009.080471

74. Zhou QB, Xia WH, Ren J, Yu BB, Tong XZ, Chen YB et al. Effect of intensive periodontal therapy on blood pressure and endothelial microparticles in patients with prehypertension and periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol.* 2017;88(8):711–722. doi:10.1902/jop.2017.160447

75. Houcken W, Teeuw WJ, Bizzarro S, Rodriguez EA, Mulders TA, van den Born BJ et al. Arterial stiffness in periodontitis patients and controls: A case-control and pilot intervention study. *J Hum Hypertens.* 2016;30(1):24–29.

Информация об авторах

Погодина Анна Валерьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: pogodina_av@inbox.ru;

Валявская Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, врач ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: v.o.v_13.doc@mail.ru;

Колесникова Лариса Романовна — доктор медицинских наук, научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: l.kolesnikova2010@yandex.ru;

Рычкова Любовь Владимировна — доктор медицинских наук, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru;

Колесников Сергей Иванович — доктор медицинских наук, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.

Author information

Anna V. Pogodina, MD, PhD, Principal Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: pogodina_av@inbox.ru;

Olga V. Valyavskaya, PhD, Physician, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: v.o.v_13.doc@mail.ru;

Larisa R. Kolesnikova, MD, PhD, Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: l.kolesnikova2010@yandex.ru;

Lyubov V. Rychkova, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru;

Sergey I. Kolesnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Principal Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru.