

Заболевания пародонта и неалкогольная жировая болезнь печени

Х.Н. Керимов¹, С.Д. Арутюнов², Е.С. Малова³, В.Г. Морозов³, Ю.С. Дегтярева³,
Я.Н. Харах², И.П. Балмасова^{2,4}, В.Н. Царев²

¹Клиника стоматологии и косметологии «Dr. Kerimov» (ООО «Доктор Керимов»),
Самара, Российская Федерация

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

³ООО Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Российская Федерация

⁴Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Заболевания пародонта, являясь чрезвычайно распространенной патологией, не только приводят к потере зубов и существенно влияют на качество жизни пациентов, но и служат фактором риска многих системных заболеваний, усугубляя в дальнейшем их течение. К одним из относительно малоизученных патологических состояний, ассоциированных с заболеваниями пародонта, относится неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Неинтервенционное исследование проведено путем аналитического обзора публикаций российских и зарубежных научных изданий, в которых представлены результаты независимых клинических и лабораторных исследований данного материала в период с 2011 по 2021 год.

Результаты. Данные научной литературы свидетельствуют, что НАЖБП проявляется нарушениями липидного метаболизма в клетках печени, связанных с механизмами, регулируемые ядерными печеночными рецепторами LXR, и приводит к таким угрожающим жизни состояниям, как цирроз печени и гепатоклеточная карцинома. К настоящему времени накоплены сведения о роли пародонтопатогенных бактерий в развитии НАЖБП. На примере такого ключевого пародонтопатогена как *Porphyromonas gingivalis* показана его возможность в условиях эксперимента встраиваться в микробиом кишечника, мигрировать через кровоток в печень и путем выживания в гепатоцитах воздействовать на ядерные рецепторы этих клеток, влияя на их липидный обмен и способствуя развитию НАЖБП.

Заключение. Предполагается, что детальное изучение взаимосвязи между заболеваниями пародонта и неалкогольной жировой болезнью печени будет способствовать появлению новых эффективных стратегий диагностики и лечения указанных патологических состояний.

Ключевые слова: заболевания пародонта, пародонтопатогены, неалкогольная жировая болезнь печени, ядерные печеночные рецепторы.

Для цитирования: Керимов ХН, Арутюнов СД, Малова ЕС, Морозов ВГ, Дегтярева ЮС, Харах ЯН, Балмасова ИП, Царев ВН. Заболевания пародонта и неалкогольная жировая болезнь печени. *Пародонтология*. 2022;27(1):4-12. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-4-12>.

Periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease

Kh.N. Kerimov¹, S.D. Arutyunov², E.S. Malova³, V.G. Morozov³, Y.S. Degtyareva³,
Y.N. Kharakh², I.P. Balmasova^{2,4}, V.N. Tsarev²

¹Dental Clinic „Doctor Kerimov, LLC”, Samara, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³Medical Company „Hepatologist, LLC”, Samara, Russian Federation

⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Periodontal diseases, being an extremely common, do not only cause tooth loss and significantly affect the patients' quality of life, but are also a risk factor for many systemic diseases and may subsequently aggravate

their course. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the relatively understudied pathologies associated with periodontal diseases.

Materials and methods. A non-interventional study analytically reviewed Russian and international scientific publications, which presented the results of independent clinical and laboratory studies on the topic from 2011 to 2021.

Results. Scientific literature data evidence that NAFLD manifests by impaired lipid metabolism in liver cells, linked with mechanisms regulated by the liver nuclear receptors (LXR), and leads to such life-threatening conditions as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The information on the role of periodontal pathogens in NAFLD development has been accumulated by now. The example of such principal periodontal pathogen as *Porphyromonas gingivalis* experimentally demonstrated that it can integrate into the intestinal microbiome, migrate through the bloodstream to the liver, survive in hepatocytes and influence the nuclear receptors of these cells affecting the lipid metabolism and contributing to NAFLD development.

Conclusion. A detailed study of the link between periodontal disease and non-alcoholic fatty liver disease may contribute to the development of new effective strategies for the diagnosis and treatment of these pathological conditions.

Key words: periodontal disease, periodontal pathogens, non-alcoholic fatty liver disease, liver nuclear receptors.

For citation: Kerimov KhN, Arutyunov SD, Malova ES, Morozov VG, Degtyareva YS, Kharakh YN, Balmasova IP, Tsarev VN. Periodontal diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Parodontologiya*. 2022;27(1):4-12. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-4-12>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни пародонта чаще всего принимают форму инфекционно-деструктивных процессов и возникают в результате сочетания целого ряда факторов, приводящих к разрушению пародонта, необратимой резорбции костной ткани и потере зубов [1, 2]. Наиболее частым проявлением заболеваний пародонта служит хронический пародонтит, который инициируется бактериями-пародонтопатогенами и вызывает усиленный воспалительный ответ хозяина [3-5]. Этот каскад хронической воспалительной реакции в конечном итоге и приводит к усилению остеокластической активности и потере костной массы [6]. Отмечено, что тяжелый пародонтит является шестым по распространенности заболеванием во всем мире [7].

Помимо того, что заболевания пародонта оказывают большое влияние на здоровье населения в силу их распространенности, они связаны с рядом системных заболеваний [8-10], к числу которых принадлежат ожирение [11] и часто ассоциированная с ним неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [12, 13].

1. Взаимосвязь заболеваний пародонта и НАЖБП как медицинская проблема

По данным литературы, целый ряд болезней печени, таких как НАЖБП, алкогольная болезнь печени и первичный склерозирующий холангит, тесно связаны с изменениями и дисфункцией микробиома кишечника [13]. Особенно это касается НАЖБП, на долю которой, по некоторым данным, приходится около 46% подобных заболеваний [15], при том что здоровая печень выполняет огромную роль в иммунной защите организма и служит органом, который первым бросает вызов кишечным бактериям, бактериальным патоген-ассоциированным молекулярным паттернам и нежелательным компонентам пищевых продуктов после того, как они попадают в

системный кровоток [16]. Рост частоты встречаемости ожирения в современном мире делает проблему НАЖБП все более актуальной. Проблема осложняется высокой вероятностью исходов этого заболевания в цирроз печени и гепатоклеточную карциному, при том что эффективных медикаментозных методов лечения этого заболевания в настоящее время практически не существует [14].

Системный анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что к факторам риска развития НАЖБП относятся заболевания пародонта. Большинство гипотез связывают НАЖБП и пародонтит через пародонтальные патогены, медиаторы воспаления и окислительный стресс [17-19]. Показано также, что *Porphyromonas gingivalis* как ключевой бактериальный пародонтопатоген чаще встречается у пациентов с НАЖБП, чем в контрольной группе без подобного поражения печени [20], а заболеваемость НАЖБП увеличивается у пациентов с повышенной потерей прикрепления пародонта [21]. Сообщается о взаимосвязи степени фиброзных изменений в печени при НАЖБП и частотой сопутствующих болезней пародонта [22, 23].

Однако существует и альтернативный взгляд на наличие подобной взаимосвязи, утверждающий, что, скорее, метаболические параметры, а не пародонтит служат ведущими предрасполагающими факторами для НАЖБП [24, 25]. Тем не менее, ряд исследователей констатирует, что несмотря на обилие литературы, в которой сообщается об эпидемиологической связи между здоровьем полости рта и системным здоровьем с упором на диабет, ожирение и сердечно-сосудистый риск, потенциальной связи между пародонтитом и пациентами с неалкогольной жировой болезнью печени уделяется мало внимания [22].

Таким образом, существование взаимосвязи между заболеваниями пародонта и неалкогольной жировой болезнью печени является в настоящее время научной проблемой, требующей глубокого анализа и внимания исследователей.

2. Современные взгляды на роль ядерных рецепторов LXR при неалкогольной жировой болезни печени

В патогенезе неалкогольной жировой болезни печени огромная роль принадлежит механизмам регуляции с участием так называемых ядерных рецепторов, к числу которых относятся, в частности, печеночные x-рецепторы (LXR). Структура этих рецепторов кодируется генами *Abcg5* и *Abcg8*, экспрессия которых значительно повышается на всем протяжении этого заболевания [26]. Показано, что LXR – это ядерные гормональные рецепторы, выполняющие важную функцию в липидном гомеостазе, воспалении и реакции хозяина на инфекционный процесс [27]. Активация LXR способствует продукции клетками провоспалительных цитокинов [28], что играет несомненную роль в патогенезе НАЖБП.

X-рецептор печени у человека существует в двух вариантах, а именно LXR α (NR1H3) и LXR β (NR1H2). LXR регулирует метаболизм триглицеридов и холестерина в печени, его эндогенными лигандами являются оксистерины. Основными сайтами продукции оксистерина являются мозг в ответ на общую холестериную нагрузку в организме и, в меньшей степени, печень и легкие [29]. Поскольку и пищевой источник, и печеночный биосинтез холестерина вносят свой вклад в общий уровень холестерина в сыворотке крови, активацию LXR можно рассматривать как феномен сытости, при том что этот феномен является следствием долгосрочной достаточности, а не острого избытка такого важного липидного компонента как холестерин. Передача сигналов LXR изменяет запас энергии, активируя синтез триглицеридов в печени и их транспорт к периферическим тканям, одновременно активируя обратный транспорт холестерина для защиты внепеченочных тканей от токсичности избыточного пищевого холестерина [30].

Помимо печени, LXR α высоко экспрессируется в кишечнике, почках и жировой ткани [31], тогда как LXR β экспрессируется повсеместно [32]. Сообщается, что у людей экспрессия LXR в печени увеличивается с увеличением тяжести НАЖБП [33]. Активация LXR способствует развитию ожирения и стеатоза, а также может влиять на характер и тяжесть воспаления и увеличивать гиперхолестеринемию [34, 35]. В последние годы появились сведения о роли этих рецепторов и при заболеваниях пародонта.

3. Ключевые пародонтопатогенные бактерии, ядерные рецепторы LXR и неалкогольная жировая болезнь печени

К настоящему времени экспериментально было установлено, что повторное пероральное введение культуры *Porphyromonas gingivalis* как ключевого пародонтопатогена в ротовую полость приводит к включению этих бактерий в микробиом кишечника и изменению бактериального состава данного эпитопа [36, 37]. При этом утверждается, что микробные изменения в кишечнике связаны со снижением

его барьерной функции, проявляющимся падением экспрессии гена белка плотного соединения (*Tjp1*) и повышенным уровнем эндотоксина в системном кровообращении, а также воспалением жировой и печеночной ткани, связанным с притоком туда бактерий и/или бактериальных продуктов [37]. Например, имеются экспериментальные данные о том, что внутривенная инокуляция *P. gingivalis* мышам, получавшим диету с высоким содержанием жиров, приводила к увеличению веса и размера печени из-за стеатоза в отличие от аналогичных инъекций других бактерий полости рта [22].

Показано также, что пероральное введение *P. gingivalis* изменяет экспрессию генов, связанных с тканеспецифическими патологическими изменениями, ассоциированными с метаболическим синдромом. В печени была значительно повышена экспрессия генов *Plin2* и *Acox1*. Сообщается, что экспрессия гена *Plin2* связана с образованием липидных капель в печени [38], а ген *Acox1* определяет участие клеток в окислении жирных кислот [39]. Оба гена играют важную роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени. Описан и прямой механизм воздействия *P. gingivalis* на гепатоциты. Недавние исследования показали, что инфицирование *Porphyromonas gingivalis* в значительной степени ускоряет прогрессирование НАЖБП. Такое прогрессирование связано со способностью *P. gingivalis* к внутриклеточному паразитированию в гепатоцитах, а среди условий попадания этих бактерий в печень наиболее вероятным путем авторы считают их миграцию из полости рта в кишечник и далее через кровоток и систему воротной вены в печень [14].

При использовании в системе *in vitro* индуцированных олеиновой кислотой клеток линии HepG2 в качестве модели НАЖБП, было обнаружено, что липидные капли увеличивают выживание *P. gingivalis* в этих клетках на ранней стадии инфекции, а липополисахариды *P. gingivalis* могут способствовать внутриклеточному накоплению липидов и воспалительной реакции клеток HepG2 через активацию сигнальных путей NF- κ B и JNK [40]. Что касается механизма внутриклеточного выживания, то конфокальная микроскопия показала, что липидные внутриклеточные включения влияют на формирование аутолизосом в инфицированных клетках и таким образом негативно влияют на элиминацию *P. gingivalis* из клеток HepG2 [41].

Неблагоприятно на метаболизм клеток печени и их функции действуют не только сами бактерии *P. gingivalis*, но и их эндотоксин. Эндотоксинемию индуцировали у мышей C57BL/6J путем внутривенной инъекции *P. gingivalis*, обработанного ультразвуком. Хотя озвученный *P. gingivalis* достигал кишечника напрямую, он изменял микробиоту кишечника и уменьшал у мышей разнообразие бактерий в этом эпитопе. В целом внутривенная инъекция *P. gingivalis*, обработанного ультразвуком, вызывала

нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и стеатоз печени у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров [42].

Подобный механизм участия в развитии НАЖБП путем воздействия на кишечную микрофлору и развитие толерантности к глюкозе был установлен не только для *P. gingivalis*, но и для таких пародонтопатогенных бактерий как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [43].

Несмотря на эти сведения, ведущий механизм взаимосвязи болезней пародонта, индуцированных *P. gingivalis*, и НАЖБП большинство исследователей связывают с ядерными печеночными рецепторами. Так, N. Huang et al. [27] наблюдали, что *P. gingivalis* может приводить к снижению экспрессии генов LXR α и LXR β , при этом изоформа LXR α встречается почти исключительно в макрофагах, а изоформа LXR β в клетках многих органов и тканей, включая гепатоциты и остеокласты. Недавно было установлено, что LXR α экспрессируют фибробласты десны, благодаря чему они реализуют провоспалительные эффекты при заболеваниях пародонта [28].

Регуляция экспрессии генов LXR осуществляется в клетках преимущественно через Toll/ИЛ-1 рецептор-доменсодержащий адаптер-индуцирующий интерферон- β (TRIF)-зависимый сигнальный путь, активация которого происходит с участием макрофагов и приводит в том числе к вызванной *P. gingivalis* потере костной ткани. Эти результаты указывают на новое значение рецепторов LXR в патогенезе воспаления и потере костной ткани альвеолярными отростками челюстей, связанных с инфицированием пародонта *P. gingivalis* [27].

Установлено также, что описанный механизм подавления LXR и их целевого гена *Abca1* у мышей линии C57BL/6 и апоЕ-дефицитных C57BL/6 мышей с участием *P. gingivalis* индуцирует снижение уровня ЛПВП, в то же время как у мышей, так и у больных пародонтитом людей уровень ЛПНП был значительно повышен. В исследовании H.L. Sun et al. [44] было показано, что этот эффект был связан с падением уровня проконвертазы PCSK9 в условиях инфицирования *P. gingivalis*. Это приводит к снижению уровня ЛПНП у мышей, а также проявляется нарушением регуляции остеогенной дифференцировки стволовых клеток пародонта. Известно, что синтез про-

конвертазы PCSK9 происходит в печени, в меньшей степени в кишечнике и почках, откуда этот белок поступает в кровь и распространяется по органам и тканям [44], осуществляя обратную связь между болезнями печени, приводящими к падению его синтеза, и заболеваниями пародонта.

Завершая обзор, можно сослаться на публикацию 2021 года R. Kuraji et al. [45], которые подчеркивают несомненное наличие ассоциации заболеваний пародонта и заболеваний печени и поэтому предлагают даже специальный термин «неалкогольная жировая болезнь печени, связанная с заболеваниями пародонта», или «неалкогольный стеатогепатит, связанный с заболеваниями пародонта». Авторы подчеркивают, что постоянные усилия в этой области проложат путь для новых диагностических и терапевтических подходов, основанных на пародонтологической точке зрения, для решения проблем, связанных с НАЖБП – этой опасной для жизни человека болезнью печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы показывает, что патогенетические стратегии *P. gingivalis* и других пародонтопатогенных бактерий выходят далеко за пределы тканей пародонта и в полной мере могут реализоваться в отдаленных органах и тканях. В эксперименте была показана принципиальная возможность попадания *P. gingivalis* из полости рта в кишечник, встраивания в микробиом этого эпитопа с последующим проникновением через кровотоки в печень. Не вызывает в настоящее время сомнений и способность этого патогена поражать печень как путем прямого паразитирования в гепатоцитах, так и через свои молекулярные факторы вирулентности. В частности, отмечена способность липополисахаридов этих бактерий взаимодействовать с ядерными печеночными рецепторами LXR макрофагов, фибробластов, гепатоцитов, остеокластов, способствуя таким образом развитию нарушений липидного метаболизма в местах своего обитания. Этот механизм не только усугубляет патологическое состояние пародонта, но и позволяет пародонтопатогенам принимать участие в патогенезе, казалось бы, довольно далекой от заболеваний пародонта патологии – НАЖБП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hajishengallis G. Immune evasion strategies of *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Oral Biosciences*. 2011;(3):233-240.
doi: 10.2330/joralbiosci.53.233
2. Rajakaruna GA, Negi M, Uchida K, Sekine M, Furukawa A, Ito T, et al. Localization and density of *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in gingival and subgingival granulation tissues affected by

chronic or aggressive periodontitis. *Scientific Reports*. 2018;(1):9507-9519.

doi: 10.1038/s41598-018-27766-7

3. Балмасова ИП, Царев ВН, Янушевич ОО, Маев ИВ, Мкртумян АМ, Арутюнов СД. Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов. М: Практическая медицина, 2021. 264 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46993123>

4. Николаева ЕН, Царев ВН, Ипполитов ЕВ. Пародонтопатогенные бактерии – индикаторы риска возникновения и развития пародонтита (часть 2). *Стоматология для всех*. 2011;(4):4-7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17279850&>
5. Царев ВН. Микробиология, вирусология, иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 34–45.
6. Hegde R, Awan KH. Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease-A-Month*. 2019;(6):185-192. doi: 10.1016/j.disamonth.2018.09.011
7. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of clinical periodontology*. 2017;(5):456-462. doi: 10.1111/jcpe.12732
8. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*. 2019;(1):27-35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001
9. Арутюнов СД, Маев ИВ, Романенко НВ, Сурмаев ЭВ. Особенности состояния тканей пародонта у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *helicobacter pylori*. *Пародонтология*. 2005;(3):30-33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9483519>
10. Арутюнов СД, Верткин АЛ, Зайратянц ОВ, Плещановская НВ, Наумов АВ, Пшихачева МБ. Клинико-морфологические взаимосвязи потери минеральной плотности кости при заболеваниях пародонта на фоне соматической патологии. *Институт стоматологии*. 2008;(2):88-91. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15275831>
11. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity Reviews*. 2011;(5):e381-404. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00808.x
12. Nakahara T, Hyogo H, Ono A, Nagaoki Y, Kawaoaka T, Miki D, et al. Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology*. 2018;(2):269-280. doi: 10.1007/s00535-017-1368-4
13. Shin HS. Association between periodontal status and non-alcoholic fatty liver disease in a Korean adult population: A nationwide cross-sectional study. *Journal of Periodontology*. 2020;(4):524-532. doi: 10.1002/JPER.19-0291
14. Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;(2):192-202. doi: 10.1111/apt.14397
15. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;(1):124-131. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038
16. Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MA, Hapfelmeier S, Miele L, et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Science Translational Medicine*. 2014;(237):237ra66. doi: 10.1126/scitranslmed.3008618
17. Alakhali MS, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Al-Haddad K, Halboub E. The potential association between periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2018;(9):2965-2974. doi: 10.1007/s00784-018-2726-1
18. Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomedical Reports*. 2016;(3):267-276. doi: 10.3892/br.2016.718
19. Weintraub JA, Mitnik GL, Dye BA. Oral diseases associated with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Journal of Dental Research*. 2019;(11):1219-1226. doi: 10.1177/0022034519866442
20. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, et al. Involvement of a periodontal pathogen, *porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2012;(12):16. doi: 10.1186/1471-230X-12-16
21. Akinkugbe AA, Avery CL, Barritt AS, Cole SR, Leitch M, Mayerle J, et al. Do genetic markers of inflammation modify the relationship between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease? Findings from the SHIP study. *Journal of Dental Research*. 2017;(12):1392-1399. doi: 10.1177/0022034517720924
22. Alazawi W, Bernabe E, Tai D, Janicki T, Kemos P, Samsuddin S, et al. Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2017;(12):e0185902. doi: 10.1371/journal.pone.0185902
23. Kuroe K, Furuta M, Takeuchi K, Takeshita T, Suma S, Shinagawa T, et al. Association between periodontitis and fibrotic progression of non-alcoholic fatty liver among Japanese adults. *Journal of Clinical Periodontology*. 2021;(3):368-377. doi: 10.1111/jcpe.13415
24. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology*. 2017;(2):390-397. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.022
25. Wijarnpreecha K, Panjawanat P, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, Harnois DM, Pungpapong S, Ungprasert P. The Association between Periodontitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2020;(2):211-217. doi: 10.15403/jgld-841

26. Li L, Michel R, Cohen J, Decarlo A, Kozarov E. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of *Porphyromonas gingivalis*. *BMC Microbiology*. 2008;(8):26-36.

doi: 10.1186/1471-2180-8-26

27. Huang N, Shaik-Dasthagirisahab YB, La Valley MP, Gibson 3rd FC. Liver X receptors contribute to periodontal pathogen-elicited inflammation and oral bone loss. *Molecular Oral Microbiology*. 2015;(6):438-450.

doi: 10.1111/omi.12103

28. Zhang N, Lv H, Shi BH, Hou X, Xu X. Inhibition of IL-6 and IL-8 production in LPS-stimulated human gingival fibroblasts by glycyrrhizin via activating LXR α . *Microbial Pathogenesis*. 2017;110:135-139.

doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.021

29. Russell DW. Oxysterol biosynthetic enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000;(1-3):126-135.

doi: 10.1016/S1388-1981(00)00142-6

30. Hong C, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid metabolism: opportunities for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014;(6):433-444.

doi: 10.1038/nrd4280

31. Willy PJ, Umehono K, Ong ES, Evans RM, Heyman RA, Mangelsdorf DJ. LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes & Development*. 1995;(9):1033-1045.

doi: 10.1101/gad.9.9.1033

32. Uzel NG, Teles FR, Teles RP, Song XQ, Torresyap G, Socransky SS, Haffajee AD. Microbial shifts during dental biofilm re-development in the absence of oral hygiene in periodontal health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;(7):612-620.

doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01730.x

33. Ahn SB, Jang K, Jun DW, Lee BH, Shin KJ. Expression of liver X receptor correlates with intrahepatic inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;(12):2975-2982.

doi: 10.1007/s10620-014-3289-x

34. Cave MC, Clair HB, Hardesty JE, Falkner KC, Feng W, Clark BJ, et al. Nuclear receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;(9):1083-1099.

doi: 10.1016/j.bbagr.2016.03.002

35. Ito A, Hong C, Rong X, Zhu X, Tarling EJ, Hedde PN, et al. LXRs link metabolism to inflammation through Abca1-dependent regulation of membrane composition and TLR signaling. *eLife*. 2015;4:e08009.

doi: 10.7554/eLife.08009

36. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associ-

ated with alteration of gut microbiota. *Scientific Reports*. 2014;4:4828-4836.

doi: 10.1038/srep04828

37. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. *PLoS One*. 2015;(7):e0134234.

doi: 10.1371/journal.pone.0134234

38. Okumura T. Role of lipid droplet proteins in liver steatosis. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2011;(4):629-636.

doi: 10.1007/s13105-011-0110-6

39. Nagaya T, Tanaka N, Kimura T, Kitabatake H, Fujimori N, Komatsu M, et al. Mechanism of the development of nonalcoholic steatohepatitis after pancreaticoduodenectomy. *BBA Clinical*. 2015;3:168-174.

doi: 10.1016/j.bbacli.2015.02.001

40. Ding LY, Liang LZ, Zhao YX, Yang YN, Liu F, Ding QR, et al. *Porphyromonas gingivalis*-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF- κ B and JNK signaling pathways. *Oral Diseases*. 2019;(7):1789-1797.

doi: 10.1111/odi.13153

41. Zaitzu Y, Iwatake M, Sato K, Tsukuba T. Lipid droplets affect elimination of *Porphyromonas gingivalis* in HepG2 cells by altering the autophagy-lysosome system. *Microbes and Infection*. 2016;(9):565-571.

doi: 10.1016/j.micinf.2016.05.004

42. Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, et al. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, Disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:2470.

doi: 10.3389/fmicb.2018.02470

43. Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y, et al. Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Scientific Reports*. 2017;(1):13950.

doi: 10.1038/s41598-017-14260-9

44. Sun HL, Wu YR, Song FF, Gan J, Huang LY, Zhang L, et al. Role of PCSK9 in the development of mouse periodontitis before and after treatment: A double-edged sword. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;(4):667-680.

doi: 10.1093/infdis/jix574

45. Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontology 2000*. 2021;(1):204-240.

doi: 10.1111/prd.12387

REFERENCES

1. Hajishengallis G. Immune evasion strategies of *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Oral Biosciences*.

2011;(3):233-240.

doi: 10.2330/joralbiosci.53.233

2. Rajakaruna GA, Negi M, Uchida K, Sekine M, Furukawa A, Ito T, et al. Localization and density of *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in gingival and subgingival granulation tissues affected by chronic or aggressive periodontitis. *Scientific Reports*. 2018;(1):9507-9519.
doi: 10.1038/s41598-018-27766-7
3. Balmasova IP, Tsarev VN, Yanushevich OO, Maev IV, Mkrtumyan AM, Arutyunov SD. Microecology of periodontal disease. The relationship between local and systemic effects. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2021. 264 p. (In Russ.). Available from:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46993123>
4. Nikolayeva EN, Tsarev VN, Ippolitov EV. Periodontopathogenic bacterias as indicators of risk of occurrence and development of periodontitis (part 2). *Stomatologiya dlya vseh*. 2011;(4):4-7. (In Russ.). Available from:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17279850&>
5. Tsarev VN. Microbiology, virology, immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 34-45 p (In Russ.).
6. Hegde R, Awan KH. Effects of periodontal disease on systemic health. *Disease-A-Month*. 2019;(6):185-192.
doi: 10.1016/j.disamonth.2018.09.011
7. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of clinical periodontology*. 2017;(5):456-462.
doi: 10.1111/jcpe.12732
8. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*. 2019;(1):27-35.
doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001
9. Arutunov SD, Mayev IV, Romanenko NV, Surmayev EV. Features of a condition of periodontal tissues at the patients with a peptic ulcer of a duodenal intestine, associated with *helicobacter pylori*. *Parodontologiya*. 2005;(3):30-33. (In Russ.). Available from:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9483519>
10. Arutyunov SD, Vertkin AL, Zayratyants OV, Pleskanovskaya NV, Naumov AV, Pshikhacheva MB. Clinical and morphological relationships of bone mineral density loss in periodontal diseases against the background of somatic pathology. *Institut stomatologii*. 2008;(2):88-91. (In Russ.). Available from:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15275831>
11. Suvan J, D'Aiuto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity Reviews*. 2011;(5):e381-404.
doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00808.x
12. Nakahara T, Hyogo H, Ono A, Nagaoki Y, Kawaoaka T, Miki D, et al. Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology*. 2018;(2):269-280.
doi: 10.1007/s00535-017-1368-4
13. Shin HS. Association between periodontal status and non-alcoholic fatty liver disease in a Korean adult population: A nationwide cross-sectional study. *Journal of Periodontology*. 2020;(4):524-532.
doi: 10.1002/JPER.19-0291
14. Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, Shawcross DL. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;(2):192-202.
doi: 10.1111/apt.14397
15. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;(1):124-131.
doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.038
16. Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MA, Hapfelmeier S, Miele L, et al. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Science Translational Medicine*. 2014;(237):237ra66.
doi: 10.1126/scitranslmed.3008618
17. Alakhali MS, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Al-Haddad K, Halboub E. The potential association between periodontitis and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*. 2018;(9):2965-2974.
doi: 10.1007/s00784-018-2726-1
18. Han P, Sun D, Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases. *Biomedical Reports*. 2016;(3):267-276.
doi: 10.3892/br.2016.718
19. Weintraub JA, Mitnik GL, Dye BA. Oral diseases associated with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Journal of Dental Research*. 2019;(11):1219-1226.
doi: 10.1177/0022034519866442
20. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, et al. Involvement of a periodontal pathogen, *porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2012;(12):16.
doi: 10.1186/1471-230X-12-16
21. Akinkugbe AA, Avery CL, Barritt AS, Cole SR, Leitch M, Mayerle J, et al. Do genetic markers of inflammation modify the relationship between periodontitis and nonalcoholic fatty liver disease? Findings from the SHIP study. *Journal of Dental Research*. 2017;(12):1392-1399.
doi: 10.1177/0022034517720924
22. Alazawi W, Bernabe E, Tai D, Janicki T, Kemos P, Samsuddin S, et al. Periodontitis is associated with significant hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2017;(12):e0185902.
doi: 10.1371/journal.pone.0185902
23. Kuroe K, Furuta M, Takeuchi K, Takeshita T, Suma S, Shinagawa T, et al. Association between periodontitis and fibrotic progression of non-alcoholic fatty liver among Japanese adults. *Journal of Clinical Periodontology*. 2021;(3):368-377.
doi: 10.1111/jcpe.13415

24. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology*. 2017;(2):390-397.
doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.022
25. Wijarnpreecha K, Panjawanatnan P, Cheungpasitporn W, Lukens FJ, Harnois DM, Pungpapong S, Ungprasert P. The Association between Periodontitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2020; (2):211-217.
doi: 10.15403/jgld-841
26. Li L, Michel R, Cohen J, Decarlo A, Kozarov E. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of *Porphyromonas gingivalis*. *BMC Microbiology*. 2008;(8):26-36.
doi: 10.1186/1471-2180-8-26
27. Huang N, Shaik-Dasthagirisahab YB, La Valley MP, Gibson 3rd FC. Liver X receptors contribute to periodontal pathogen-elicited inflammation and oral bone loss. *Molecular Oral Microbiology*. 2015;(6):438-450.
doi: 10.1111/omi.12103
28. Zhang N, Lv H, Shi BH, Hou X, Xu X. Inhibition of IL-6 and IL-8 production in LPS-stimulated human gingival fibroblasts by glycyrrhizin via activating LXR α . *Microbial Pathogenesis*. 2017;110:135-139.
doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.021
29. Russell DW. Oxysterol biosynthetic enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000;(1-3):126-135.
doi: 10.1016/S1388-1981(00)00142-6
30. Hong C, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid metabolism: opportunities for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2014;(6):433-444.
doi: 10.1038/nrd4280
31. Willy PJ, Umeson K, Ong ES, Evans RM, Heyman RA, Mangelsdorf DJ. LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes & Development*. 1995;(9):1033-1045.
doi: 10.1101/gad.9.9.1033
32. Uzel NG, Teles FR, Teles RP, Song XQ, Torresyap G, Socransky SS, Haffajee AD. Microbial shifts during dental biofilm re-development in the absence of oral hygiene in periodontal health and disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;(7):612-620.
doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01730.x
33. Ahn SB, Jang K, Jun DW, Lee BH, Shin KJ. Expression of liver X receptor correlates with intrahepatic inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014;(12):2975-2982.
doi: 10.1007/s10620-014-3289-x
34. Cave MC, Clair HB, Hardesty JE, Falkner KC, Feng W, Clark BJ, et al. Nuclear receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;(9):1083-1099.
doi: 10.1016/j.bbagr.2016.03.002
35. Ito A, Hong C, Rong X, Zhu X, Tarling EJ, Hedde PN, et al. LXRs link metabolism to inflammation through Abca1-dependent regulation of membrane composition and TLR signaling. *eLife*. 2015;4:e08009.
doi: 10.7554/eLife.08009
36. 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. *Scientific Reports*. 2014;4:4828-4836.
doi: 10.1038/srep04828
37. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. *PLoS One*. 2015;(7):e0134234.
doi: 10.1371/journal.pone.0134234
38. Okumura T. Role of lipid droplet proteins in liver steatosis. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2011;(4):629-636.
doi: 10.1007/s13105-011-0110-6
39. Nagaya T, Tanaka N, Kimura T, Kitabatake H, Fujimori N, Komatsu M, et al. Mechanism of the development of nonalcoholic steatohepatitis after pancreaticoduodenectomy. *BBA Clinical*. 2015;3:168-174.
doi: 10.1016/j.bbacli.2015.02.001
40. Ding LY, Liang LZ, Zhao YX, Yang YN, Liu F, Ding QR, et al. *Porphyromonas gingivalis*-derived lipopolysaccharide causes excessive hepatic lipid accumulation via activating NF- κ B and JNK signaling pathways. *Oral Diseases*. 2019;(7):1789-1797.
doi: 10.1111/odi.13153
41. Zaitzu Y, Iwatake M, Sato K, Tsukuba T. Lipid droplets affect elimination of *Porphyromonas gingivalis* in HepG2 cells by altering the autophagy-lysosome system. *Microbes and Infection*. 2016;(9):565-571.
doi: 10.1016/j.micinf.2016.05.004
42. Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, et al. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* injection aggravates non-alcoholic fatty liver disease, Disrupts glucose/lipid metabolism, and alters gut microbiota in mice. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:2470.
doi: 10.3389/fmicb.2018.02470
43. Komazaki R, Katagiri S, Takahashi H, Maekawa S, Shiba T, Takeuchi Y, et al. Periodontal pathogenic bacteria, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* affect non-alcoholic fatty liver disease by altering gut microbiota and glucose metabolism. *Scientific Reports*. 2017;(1):13950.
doi: 10.1038/s41598-017-14260-9
44. Sun HL, Wu YR, Song FF, Gan J, Huang LY, Zhang L, et al. Role of PCSK9 in the development of mouse periodontitis before and after treatment: A double-edged sword. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;(4):667-680.
doi: 10.1093/infdis/jix574
45. Kuraji R, Sekino S, Kapila Y, Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. *Periodontology 2000*. 2021;(1):204-240.
doi: 10.1111/prd.12387

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хасан Наильевич Керимов, главный врач ООО «Стоматологическая клиника „Доктор Керимов”», Самара, Российская Федерация

Для переписки: doctor-kerimov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-6862>

Арутюнов Сергей Дарчоевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: sd.arutyunov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6512-8724>

Елена Сергеевна Малова, доктор медицинских наук, доцент, зам. директора, ООО «Медицинская компания „Гепатолог”», Самара, Российская Федерация

Для переписки: alenamalova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5710-3076>

Вячеслав Геннадьевич Морозов, доктор медицинских наук, профессор, директор, ООО «Медицинская компания „Гепатолог”», Самара, Российская Федерация

Для переписки: viacheslavmorozov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-4547>

Юлия Сергеевна Дегтярева, врач, ООО «Медицинская компания „Гепатолог”», Самара, Российская Федерация

Для переписки: degtiarewa.iu@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3067-018X>

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Ясер Насерович Харах, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: c.kharakh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7181-8211>

Ирина Петровна Балмасова, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией изучения патогенеза и методов лечения инфекционных болезней, НИМСИ, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: iri.balm@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Виктор Николаевич Царев, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИМСИ, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: nikola777@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Khasan N. Kerimov, DMD, Doctor-in-Chief, Dental Clinic "Doctor Kerimov, LLC", Samara, Russian Federation

For correspondence: doctor-kerimov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-6862>

Sergey D. Arutyunov, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Introduction to Dental Diseases, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: sd.arutyunov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6512-8724>

Elena S. Malova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Deputy Director of Medical Company „Hepatologist, LLC”, Samara, Russian Federation

For correspondence: alenamalova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5710-3076>

Vyacheslav G. Morozov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of Medical Company „Hepatologist, LLC”, Samara, Russian Federation

For correspondence: viacheslavmorozov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-4547>

Yulia S. Degtyareva, MD, Medical Company „Hepatologist, LLC”, Samara, Russian Federation

For correspondence: degtiarewa.iu@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3067-018X>

Corresponding author:

Yaser N. Kharakh, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Introduction to Dental Diseases, A.I. Yev-

dokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: c.kharakh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7181-8211>

Irina P. Balmasova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory for the Study of Pathogenesis and Methods of Treatment of Infectious Diseases, Medical-Dental Research Institute, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: iri.balm@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8194-2419>

Viktor N. Tsarev, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology, Head of the Medical and Dental Research Institute, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: nikola777@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 29.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2022

Принята к публикации / Accepted 01.02.2022