

ОГЛЯДИ

УДК 616.894-053.8+616.31-08-039.81

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.3.23>**Г.О. Бабеня,***кандидат медичних наук, старший науковий співробітник,**заступник директора з наукової роботи,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії**Національної академії медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
annababenya@gmail.com***І.В. Гаращук,***доктор філософії,**асистент кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082,**igor.garashchuk@gmail.com***Н.Б. Дмитрієва,***кандидат медичних наук, доцент,**доцент кафедри хірургічної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082,**dmitrievanatali30@gmail.com***М.Д. Куйтуклу,***асистент кафедри хірургічної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082,**0977328977.kuituklukolya@ukr.net***О.В. Пасечник,***кандидат медичних наук, доцент,**доцент кафедри хірургічної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082,**tanometr@meta.ua***А.М. Пасечник,***кандидат медичних наук, доцент,**доцент кафедри хірургічної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082,**pasechnykalla@gmail.com***ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МІЖ
СТОМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
ТА ХВОРОБОЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Резюме. Деменція є глобальною медико-соціальною проблемою та однією з провідних причин інвалідності й залежності людей похилого віку. Вона справляє значний фізичний, психологічний та економічний вплив не лише на самих пацієнтів, а й на їхніх родичів, осіб, що здійснюють догляд, і суспільство загалом. Найпоширенішою формою деменції є хвороба Альцгеймера (ХА), що становить 60–80 % випадків і характеризується повільним, необоротним перебігом, який зрештою призводить до смерті. Етіологія ХА остаточно не з'ясована; описано низку гіпотез розвитку – амілоїдного каскаду, тау-гіпотезу, нейротрансмітерну, мітохондріальну, запальну, оксидативного стресу, нейроваскулярну, генетичну, а також теорії глікозного гіпометаболізму («діабет 3-го типу»), ролі металів, мікробіому та інфекцій. Останніми роками увагу дослідників привернув можливий зв'язок ХА зі стоматологічною патологією. Виявлення пародонтопатогенів у мозку пацієнтів з ХА дало підстави говорити про інфекційне походження захворювання. Цей взаємозв'язок є двонаправленим: з одного боку, хронічне запалення в пародонті може підтримувати системне запалення та сприяти нейродегенерації; з іншого – когнітивні порушення при ХА знижують мотивацію і здатність хворих здійснювати адекватний догляд за ротовою порожниною, що веде до прогресування стоматологічної патології. Таким чином, ступінь тяжкості когнітивної дисфункції безпосередньо корелює з погіршенням стоматологічного статусу, а загальна парадигма запалення поєднує перебіг ХА з хронічними хворобами порожнини рота. Збереження стоматологічного здоров'я та своєчасне лікування патологій у людей похилого віку можуть стати важливим фактором у сповільненні прогресування нейродегенеративних процесів. Підтримання функціональної стоматогнатної системи дозволяє зберегти основні життєві функції – жування, мову, естетику, що прямо впливають на якість життя пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, стоматологічний статус, карієс зубів, захворювання пародонту, здоров'я порожнини рота.

Н.О. Babenia,*Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher,
Deputy Director for Scientific Work, State Establishment
“The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,
11 Rysheliyevska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
annababenya@gmail.com*

I.V. Harashchuk,

PhD, Assistant,
Department of General Dentistry,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082,
igor.garashchuk@gmail.com

N.B. Dmytriieva,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate Professor at the Department
of Surgical Dentistry,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082,
dmitrievanatali30@gmail.com

M.D. Kuituklu,

Assistant, Department of Surgical Dentistry,
Odesa National Medical University, 2 Valikhovsky
Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082,
0977328977.kuituklukolya@ukr.net

O.V. Pasechnyk,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate Professor at the Department of Surgical Dentistry,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082,
manometr@meta.ua

A.M. Pasechnyk,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate Professor at the Department of Surgical Dentistry,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082,
pasechnykalla@gmail.com

PECULIARITIES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DENTAL PATHOLOGY AND ALZHEIMER'S DISEASE (LITERATURE REVIEW)

Resume. Dementia is a global medical and social challenge and one of the leading causes of disability and dependence in the elderly. It has a profound physical, psychological, and economic impact not only on patients themselves but also on their relatives, caregivers, and society as a whole. The most common form of dementia is Alzheimer's disease (AD), which accounts for 60–80% of cases and is characterized by a slow, irreversible progression that ultimately leads to death. The etiology of AD remains unclear, with multiple hypotheses proposed – the amyloid cascade, tau, neurotransmitter, mitochondrial, inflammatory, oxidative stress, neurovascular, and genetic hypotheses, as well as theories of glucose hypometabolism ("type 3 diabetes"), metal involvement, microbiome, and infectious origins. In recent years, researchers have increasingly focused on the possible relationship between AD and oral pathology. The discovery of periodontopathogens in the brains of AD patients has raised the possibility of an infectious contribution to the disease. This relationship is bidirectional: on the

one hand, chronic periodontal inflammation can sustain systemic inflammation and promote neurodegeneration; on the other, cognitive decline in AD reduces motivation and the ability of patients to maintain oral hygiene, thereby worsening dental health. Thus, the severity of cognitive dysfunction directly correlates with oral health deterioration, while a unifying paradigm of inflammation links the course of AD with chronic oral diseases. Maintaining oral health and timely treatment of dental diseases in elderly patients may play an important role in slowing the progression of neurodegenerative disorders. Preservation of a functional stomatognathic system helps sustain essential functions such as mastication, speech, and aesthetics, which directly affect the quality of life in patients with Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, dental status, dental caries, periodontal disease, oral health.

Захворюваність на деменцію та її поширеність серед населення земної кулі продовжують збільшуватися [1]. Хвороба Альцгеймера (ХА) є найбільш частою формою деменції (60-80 %) [2-4].

За інформацією ВОЗ, на даний час у світі на ХА страждають близько 35,6 мільйона осіб, і ця цифра подвоїться до 2030 року, досягнувши в цілому 131,8 мільйона чоловік у всьому світі, та збільшиться у тричі до 2050 року. ВОЗ повідомляє, що більше 600 мільярдів доларів на рік витрачається на лікування і догляд за людьми зі слабоумством, і ця цифра зростатиме, адже старече слабоумство називають «бомбою сповільненої дії» [5, 6].

Нещодавно були отримані результати дослідження, проведеного на базі Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», які продемонстрували, що у нашій країні загальна поширеність деменції в осіб віком 60 років становить 10,4 %. При цьому через кожні 5 прожитих років цей показник подвоюється, тобто 45 % української 80-річної популяції страждає на деменцію, а ХА є причиною когнітивних розладів у 60-70 % випадків [7].

У пацієнтів з ХА можна спостерігати множинні клінічні прояви, включаючи важку втрату пам'яті, проблеми з просторовим розпізнаванням і порушення міркування або судження [8-10]. Течія ХА повільна і необоротна і в кінцевому підсумку призводить до смерті [11].

У літературі описано різноманітність фізіологічних змін у головному мозку та виявлено кілька факторів ризику виникнення ХА, проте причина ХА і точний шлях його виникнення досі повністю не відомі [6, 12, 13].

Патофізіологічні зміни головного мозку пацієнтів з ХА включають накопичення амілоїдних

бляшок (A β) та фосфорилювання тау-клубків [14-16]. Ці зміни вважаються найбільш важливими патологічними причинами ХА, оскільки вони демонструють специфічну просторову та тимчасову дисперсію, що призводить до дегенерації ураженої кори головного мозку [16].

Уражається «сіра речовина» головного мозку, що призводить до втрати пам'яті і прогресуючого слабоумства. Це порушення мозкових процесів, не фізичних функцій. Вчені, які займаються вивченням цієї хвороби, поділилися на два табори: одні відстоюють важливу роль тау білка (tau protein), а інші – β -амілоїду (A β) і його різновидів (A β 42, A β 40, олігомерних форм обох різновидів, а також їх N-термінальних модифікацій) у розвитку і перебігу хвороби [17].

Нині, залишається відкритим питання: чому виникає хвороба Альцгеймера. Існує кілька теорій, які намагаються пояснити розвиток захворювання. До причин хвороби Альцгеймера відносять спадкову схильність, атеросклероз, кисневу недостатність, відкладення бета-амілоїду в клітинах головного мозку, зниження рівня ацетилхоліну, хромосомні порушення, специфічні реакції імунітету, вплив токсичних речовин, травми (психологічні, черепно-мозкові), віруси. До факторів ризику захворювання багато дослідників відносять повільну депресію, високий артеріальний тиск, низький інтелект, цукровий діабет та ін. [18-19].

У дослідженнях візуалізації та обдукції було показано, що інші патологічні процеси, такі як церебро-васкулярні порушення, запалення та окисний стрес, також сприяють патогенезу ХА [20].

Вважається, що накопичення та відкладення β -амілоїду у мозку відбувається на ранніх стадіях захворювання та запускає наступні процеси, такі як фосфорилювання тау, запалення та окислювальний стрес, які призводять до нейродегенерації [21].

Відомо ще кілька факторів ризику розвитку ХА, таких як нездоровий спосіб життя, недоїдання, черепно-мозкова травма, низький рівень освіти, депресія, соціальна ізоляція, когнітивна пасивність, забруднення повітря, а також інфекції різного виду, в тому числі й COVID-19 [22, 23].

Зв'язок між ХА та здоров'ям ротової порожнини. На сьогодні причина виникнення хвороби Альцгеймера невідома (за винятком генетично зумовленої форми), але є багато старих і новітніх гіпотез щодо первинних причин розвитку захворювання. Серед них – гіпотеза амілоїдного каскаду, тау-гіпотеза, пресенілінова гіпотеза, нейро-

трансмітерні гіпотези (за участю ацетилхоліну, серотоніну), мітохондріальна гіпотеза, гіпотеза запалення, гіпотеза оксидативного стресу, нейро-васкулярна гіпотеза, генетична, теорія залучення металів (Cu, Al), гіпотеза глікозного гіпометаболізму («діабет 3-го типу»), кальцієва гіпотеза, мікробіомна гіпотеза, вірусна гіпотеза [24].

В останні роки наукова спільнота все частіше почала говорити про інфекційне походження хвороби Альцгеймера. Вчені виявили в мозку людей, які загинули від хвороби Альцгеймера, збудник пародонтиту – *Porphyromonas gingivalis* (P. *gingivalis*). Причому це був не перший випадок, коли ці два фактори були взаємопов'язані між собою [25, 26].

Бактерії ротової порожнини, особливо види, пов'язані з хронічним пародонтитом, в тому числі P. *gingivalis*, причинно пов'язані з патофізіологією ХА у субпопуляції чутливих осіб. P. *gingivalis* виробляє велику кількість протеолітичних ферментів, протеїнів, захоплюючих гемоглобін та залізо, адгезинів та інтерналінів, які секретуються та прикріплюються до поверхні клітини та концентруються на везикулах зовнішньої мембрани. Було показано, що ці ферменти та адгезивні білки спричиняють пошкодження тканин господаря та стимулюють запальні реакції. Екологічна та патофізіологічна роль везикул зовнішньої мембрани P. *gingivalis*, їхня здатність широко розповсюджуватись в організмі людини та доставляти функціональні білки призводить до припущення, що вони можуть бути сполучною ланкою між фокальною інфекцією P. *gingivalis* у під'ясенній частині при пародонтиті та нейродегенерацією при ХА. Везикули зовнішньої мембрани P. *gingivalis* можуть долати гематоенцефалічний бар'єр і можуть прискорювати нейропатологію, специфічну для ХА, посилюючи нейрозапалення, утворення бляшок/клубків і порушення регуляції гомеостазу заліза, тим самим індукуючи фероптоз, що призводить до загибелі нейронів і нейродегенерації [27].

Вплив генетики на виникнення та розвиток ХА, а також на сприйнятливість до збудників добре вивчений [28, 29]. У 2019 році дослідження Liu X.X. et al. виявило значне зниження рівня *Actinobacillus* і *Actinomyces* і велику кількість *Abiotrophia* і *Desulfomicrobium* у пацієнтів, які є носіями гена APOE ϵ 4 [30].

У мишей, інфікованих P. *gingivalis*, експресія генів APP і BACE1, що беруть участь у розвитку ХА, була значно підвищеною порівняно з контрольною групою. І навпаки, експресія ADAM10, який відіграє важливу роль у зниженні генерації

амілоїдних пептидів, була значно знижена [31].

Алелі АРОЕ-4, мабуть, грають вирішальну роль у нейрозапаленні і можуть сприяти колонізації мозку *P. gingivalis* [32, 33]. Poole S. et al. спостерігали наявність ДНК *P. gingivalis* у мозку мишей АРОЕ, інфікованих на рівні ясен цим грампозитивним патогеном [32].

Цікаво, що, як показали Singhrao SK et al., інфекція ясен *P. gingivalis* також призводила до ранньої появи вікових гранул у цих мишей. Ці дані дозволяють припустити, що відсутність алелю АРОЕ та посилення системного запалення, що спостерігається при пародонтиті, викликають порушення гематоенцефалічного бар'єру [33].

Результати досліджень Porovac A. et al. показали, що наявність алелі АроЕ4 і низька кількість функціональних одиниць зубів можуть незалежно підвищувати ризик ХА. Кілька досліджень, які розглядали стоматологічні та генетичні чинники як предиктори ХА, показали зв'язок, що наявність принаймні одного алеля АроЕ4 і менше восьми зубів підвищує ймовірність легкого погіршення пам'яті, хоча лише фактор ризику алель АроЕ4 значно збільшує ризик. Причиною малої кількості зубів в порожнині рота може бути дистрофічно-запальний процес в пародонті, викликаний ротовими патогенами [34, 35].

В роботі Scannapieco F.A., Cantos A. показано, що системний вплив захворювань ротової порожнини на загальний стан здоров'я може бути викликаний інвазією патогенів порожнини рота в дихальні шляхи (наприклад, через дисфагію) та/або кровоток (наприклад, через тканини пародонту) [36].

У декількох дослідженнях також описано зв'язок між патогенами ротової порожнини та ХА [37-42].

Дослідження показали, що деякі види бактерій ротової порожнини (наприклад, *Fusobacterium nucleatum* і *Prevotella intermedia*), які, як відомо, беруть участь у розвитку пародонтиту, виявляються у вищому відсотку у пацієнтів з ХА, ніж у пацієнтів без ХА [38, 39, 42, 43].

У дослідженні Stein S.P. et al. рівні анти-тіл до пародонтальних бактерій *P. intermedia* і *F. nucleatum* були значно підвищені у сироватці у пацієнтів з ХА порівняно з контрольною групою. У цьому дослідженні реакція на пародонтальні бактерії у пацієнтів із ХА за кілька років до когнітивних порушень дозволяє припустити, що бактеріальне навантаження при захворюваннях пародонту потенційно може сприяти ризику розвитку хвороби Альцгеймера [44].

Maurer K. et al. досліджували можливий зв'язок між бактеріальним обсіменінням порожнини рота, здоров'ям порожнини рота та ХА. Вони виявили, що стійкі бактерії ротової порожнини (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* і *F. nucleatum*) були присутні на поверхні верхніх корінних зубів у пацієнтів з ХА та утворювали складну біоплівку. Автори припустили, що бактеріальні токсини можуть викликати запальні процеси, які проникають у сусідні частини центральної нервової системи, пов'язані з виникненням ХА, такі як енторинальна кора і гіпокамп. Це також може пояснити втрату нюху у пацієнтів із хворобою Альцгеймера (енторинальна кора) [45].

Laugisch O. et al. на підставі своїх досліджень дійшли висновку, що пародонтальні патогени можуть проникати в мозок та стимулювати місцеву імунну відповідь, проте їх дані не підтверджують специфічний зв'язок пародонтальної інфекції з виникненням ХА у пацієнтів віком до 70 років та на ранніх стадіях хвороби. Подібні рівні пародонтальної інфекції були виявлені у пацієнтів з ХА та іншими формами деменції [40].

Два патологоанатомічні дослідження Riviere G. et al. [46] та Poole S. et al. [32] порівнювали мікробіом тканини головного мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера з мікробіомом когнітивно нормальних пацієнтів. Riviere G. et al. в корі лобових часток виявили, що трепонеми (*T. amylovorum*, *T. denticola*, *T. maltophilum*, *T. medium*, *T. rectinovorum*, *T. socranskii*, *T. vincentii*), які пов'язані з пародонтитом, колонізували мозок частіше у пацієнтів з ХА, ніж у контрольної групи [46].

Далі Poole S. et al. виявили ліпополісахариди *P. gingivalis* на стадіях розтину і припустили, що ліпополісахариди *P. gingivalis* відіграють роль у запаленні головного мозку, пов'язаному з АД. У контрольних тканинах осіб, які не страждають на ХА, не було виявлено жодних ознак ліпополісахаридів *P. gingivalis*. Це дослідження підтверджує, що у пацієнтів з ХА ліпополісахариди пародонтальних бактерій можуть проникати у мозок протягом життя [47].

Доклінічні та клінічні дослідження з'ясували зв'язок між ХА та захворюваннями пародонту. Останні дані свідчать про двонаправлений зв'язок між обома хворобами, однак причинно-наслідковий зв'язок між цими патологіями ще належить встановити [48].

Ще одним фактором ризику розвитку ХА, який порівняно недавно став розглядатися, є поганий

стан ротової порожнини, який дуже часто спостерігався у пацієнтів з ХА [49, 50].

Цей феномен може бути результатом зниження когнітивних функцій, що може вплинути на правила гігієни порожнини рота та відвідування стоматолога [51], але також було висловлено припущення, що захворювання ротової порожнини, зокрема пародонтит, є фактором ризику загострення нейрозапалення, яке, наприклад, може призвести до хронічно підвищеного прозапального статусу, який, в свою чергу, може призвести до нейродегенерації різними шляхами [52-54].

У деяких дослідженнях оцінювали роль пероральних медіаторів запалення у пацієнтів з ХА [55, 56].

Прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6) і фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) можуть бути сполучною ланкою між поганим здоров'ям порожнини рота та ХА, оскільки ці цитокіни можуть проникати в гематоенцефалічний бар'єр та активізувати резидентні клітини мікроглії [55].

Фібробласти ясен людини (HGF) є найбільш поширеними клітинами у сполучній тканині ясен [57]. Різні реакції фібробластів ясен на пародонтальні патогени чи запальні цитокіни сприяють розвитку пародонтиту. Там вони можуть запускати вироблення бета-амілоїдного білка та фосфорилування тау, що призводить до пошкодження нейронів та когнітивних порушень і, таким чином, брати участь у розвитку ХА [55].

IL-6 є важливим цитокіном, який бере участь у регуляції відповіді господаря на бактеріальну інфекцію [57]. Рівні IL-6 у пацієнтів з ХА були значно вищими, ніж у пацієнтів з контрольної групи, а у пацієнтів з пародонтитом рівні TNF- α були помітно вищими, ніж у пацієнтів з ХА зі здоровим пародонтом. У групах з ХА та легкими когнітивними порушеннями IL-6 та TNF- α також були позитивно пов'язані. Таким чином, у пацієнтів з ХА та поганим станом пародонту рівень TNF- α у крові був вищим, ніж у здорових людей з контрольної групи [55, 57].

Численні дослідження показали, що рівні TNF- α були значно підвищені у суб'єктів з ХА порівняно з контрольною групою, тоді як рівні IL-1 β та IL-6 не відрізнялися між суб'єктами з ХА та контрольною групою [58, 59].

Ці результати дозволяють припустити, що антитіла проти пародонтальних бактерій пов'язані з ХА і можуть допомогти у клінічній ідентифікації захворювання. Діагностична ознака вказує на центральну роль TNF- α та значну роль кількох імунасоційованих білків плазми. Оскільки від-

повідь антитіл відображає імунну функцію господаря, автори припускають, що титри антитіл до бактерій пародонту можуть доповнювати рівні TNF- α у плазмі, покращуючи клінічний діагноз пацієнтів з ХА та диференціюючи їх від когнітивно нормальних суб'єктів [55, 59].

Ide M. et al. показали, що пародонтит не був пов'язаний з вихідним когнітивним статусом і не був основною причиною розвитку ХА, але пародонтит був пов'язаний з шестикратним збільшенням швидкості зниження когнітивних функцій протягом шестимісячного періоду спостереження [43].

Noble J.M. et al. досліджували, чи IgG до пародонтальної мікробіоти є можливим предиктором ХА. Вони показали, що не лише рівні IgG пов'язані з ризиком розвитку ХА, але й підвищення рівнів IgG у часі без очевидної причини [60].

Нещодавно було повідомлено, що знижений рівень лактоферину (LF) у слині може бути вірогідним біомаркером накопичення бета-амілоїду (A β) у мозку в осіб з ХА. Це може означати, що знижений рівень LF у слині діє як тригер орального дисбактеріозу, і що низькі рівні LF можуть змінити мікробіоту порожнини рота. Хімічна зміна складу слини ще не розглядалася як причина мікробного дисбіозу, але дає можливість розглядати дисбактеріоз ротової порожнини як вірогідний фактор, що сприяє розвитку патофізіології ХА [61].

Авторами заявлено, що, якщо LF є пусковим фактором орального дисбактеріозу, це робить вірогідним те, що він може бути фактором етіології або патофізіології ХА. Примітно, що рівні LF підвищуються в мозку пацієнтів з ХА, принаймні спочатку, і знижуються у слині. Можливо, тривала боротьба з хронічною інфекцією в мозку призводить до зниження рівня LF, що може посилити інфекцію мозку [62, 63].

Проходження β -амілоїду з кровотоку в мозок може пояснити попередні відкриття зв'язку між пародонтитом і ХА, а також дає можливість зробити висновок, що підвищені концентрації β -амілоїду у плазмі пов'язані з ХА і модулюються захворюваннями пародонту [64].

Показано, що пародонтит пов'язаний з накопиченням β -амілоїду у віддалених областях мозку, які вважаються чутливими до ХА. Так, за даними Gil-Montoya JA et al., у пацієнтів з тяжкими захворюваннями пародонту та ХА спостерігалися вищі концентрації β -амілоїду у плазмі, а наявність пародонтиту може впливати на взаємозв'язок ХА – β -амілоїд [65].

Таким чином, на підставі аналізу літератури можна виділити 4 теорії, які описують можливий зв'язок між здоров'ям ротової порожнини та розвитком або початком хвороби Альцгеймера: 1) роль патогенів, 2) роль медіаторів запалення, 3) роль алелей АРОЕ і 4) роль пептиду β -амілоїду. Основним спільним знаменником усіх теорій є нейрозапалення через погане здоров'я порожнини рота.

References:

1. Soria Lopez, J.A., González, H.M., & Léger, G.C. (2019). Alzheimer's disease. *Handbook of clinical neurology*, 167, 231–255. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3>.
2. Dementia: an adapted evidence-based clinical guideline (2019). https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_736_akn_dem.pdf.
3. Kumar, A., Sidhu, J., Lui, F., & Tsao J.W. (2024). Alzheimer Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29763097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763097/>
4. Pruntel, S.M., van Munster, B.C., de Vries, J.J., Visink, A., & Visser, A. (2024). Oral Health as a Risk Factor for Alzheimer Disease. *J Prev Alz Dis*, 11 (1), 249-258. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2023.82>.
5. Chynyak, O.S. The role of the genetic factor in the development of Alzheimer's disease. Kharkiv, 2020 <https://pat.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2020/09/35.pdf>.
6. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. (2020). *Alzheimers Dement*. Mar 10. doi: 10.1002/alz.12068. PMID: 32157811.7.
7. Sokolova, L.K., Zherd'ova, N.M., Chaban, O.S., Sirenko, Yu.M., & Kholin, V.O. (2021). Dementsiya i khvoroba Al'ts-heymera: aktsent na profilaktyku prohresuvannya kohnityvnykh rozladiv [Dementia and Alzheimer's disease: emphasis on the prevention of genetic disorders]. *Zdorov'ya Ukrainy – Health of Ukraine*, 4, 11-13. https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/Endo_4_2021/Ендо_4_2021_11-13.pdf.
8. Cummings, J., Lee, G., Ritter, A., Sabbagh, M., & Zhong, K. (2019). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement (NY)*, 5, 272-293. doi: 10.1016/j.trci.2019.05.008.
9. Knopman, D.S., Petersen, R.C., & Jack, C.R. Jr. (2019). A brief history of “Alzheimer disease”: multiple meanings separated by a common name. *Neurology*, 92 (22), 1053–59. doi: 10.1212/WNL.00000000000007583
10. Sweeney, M.D., Montagne, A., & Sagare, A.P. et al. (2019). Vascular dysfunction – the disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 15, 158-67. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.222. Erratum in: *Alzheimers Dement*. 2022, 18(3), 522. doi: 10.1002/alz.12483. PMID: 30642436; PMCID: PMC6338083.
11. Lane, C.A., Hardy, J., & Schott, J.M. (2018). Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 25 (1), 59-70. doi: 10.1111/ene.13439.
12. Selkoe, D.J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*, 8 (6), 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210
13. Scheltens, P., de Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., & Teunissen, C. et al. (2021). Alzheimer's disease. *Lancet*, 39, 1577–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).
14. Robbins, M., Clayton, E., & Kaminski Schierle, G.S. (2021). Synaptic tau: A pathological or physiological phenomenon? *Acta Neuropathologica Communications*, 9, 149. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01246-y>.
15. Rajmohan, R., & Reddy, P.H. (2017). Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57 (4), 975-999. doi: 10.3233/JAD-160612.
16. Deture, M.A., & Dickson, D.W. (2019) The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 14 (1), 32. doi: 10.1186/s13024-019-0333-5.
17. Koz'olkin OA, Reven'ko AV, & Myedvyedkova SO.(2021). Alhorytm diahnostyky ta likuvannya dementsiyi: navchal'nyy posibnyk [Algorithm for diagnosing and treating dementia: training. manual]. Zaporizhzhya: ZDMU, 96.
18. Sahab Uddin, Md., & Md. Ashraf, G. (2019). Introductory Chapter: Alzheimer's Disease – The Most Common Cause of Dementia. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.82196.
19. Eratne, D., Loi, S.M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D., & Looi J.C. (2018). Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian psychiatry*, 26 (4), 347-357. <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>.
20. Sweeney, M.D., Montagne, A., & Sagare, A.P. (2022). Vascular dysfunction – the disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 18 (3), 522. doi: 10.1002/alz.12483.
21. Verdile, G., Keane, K.N., Cruzat, V.F., Medic, S., Sabale, M., & Rowles, J. (2015). Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm*, 105828. doi: 10.1155/2015/105828.
22. Giovannonia, G., Hawkesa, C., Lechner-Scottb, J., Levyc, M., Waubantd, E., & Gold, J. (2020). The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 39, 102073. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102073>.
23. Kiuchi, S., Cooray, U., Kusama, T., Yamamoto, T., Abbas, H., & Nakazawa, N. et al. (2022). Oral Status and Dementia Onset: Mediation of Nutritional and Social Factors. *J Dent Res*, 101 (4), 420-427. doi: 10.1177/00220345211049399.

24. Luk"yanets', O.O. (2021). Khvoroba Al'ts'heymera: suchasni hipotezy patohenezu, perspektyvy rozroblennya novitnikh metodiv rann'oyi diahnostyky ta likuvannya [Alzheimer's disease: modern hypotheses of pathogenesis, prospects for the development of the latest methods of early diagnosis and treatment]. *Visnyk Natsional'noyi akademiyi nauk Ukrainy – Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 4, 22-28. <https://doi.org/10.15407/visn2021.04.022>.
25. Ryder, M.I. (2020). Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol*, 91 (Suppl. 1), 45-49. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0104>.
26. Marta, R., Paula, L.J., Sofia, V.A., Júlio, P.J., & Amaral, B. et al. (2021). Association of Porphyromonas Gingivalis, a Major Periodontopathic Bacteria, in Patients with Alzheimer's Disease. *Int J Oral Dent Health*, 7, 131. doi.org/10.23937/2469-5734/1510131.
27. Liu, S., Butler, C., Ayton, S., Reynolds, E., & Dashper, S. (2023). Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Critical Reviews in Microbiology*, 50 (2), 127-137. DOI: 10.1080/1040841X.2022.2163613.
28. Sims, R., Hill, M., & Williams, J. (2020). The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat. Neurosci.* 23, 311-322. doi: 10.1038/s41593-020-0599-5
29. Tabrett, A., & Horton, M.W. (2020). The influence of host genetics on the microbiome. *F1000Research*, 9, 84. doi: 10.12688/f1000research.20835.1.
30. Liu, X.X., Jiao, B., Liao, X.X., Guo, L.N., Yuan, Z.H., & Wang, X. et al. (2019). Analysis of Salivary Microbiome in Patients with Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis*, 72 (2), 633-640. doi: 10.3233/JAD-190587.
31. Ilievski, V., Zuchowska, P.K., Green, S.J., Toth, P.T., Ragozzino, M.E., & Le, K. et al. (2018). Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration, and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS ONE*, 13, e0204941. doi: 10.1371/journal.pone.0204941.
32. Poole, S., Singhrao, S.K., Chukkapalli, S., Rivera, M., Velsko, I., & Kesavalu, L. et al. (2015). Active invasion of Porphyromonas gingivalis and infection-induced complement activation in ApoE-/- mice brains. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43 (1), 67-80. doi: 10.3233/JAD-140315.
33. Singhrao, S.K., Harding, A., Chukkapalli, S., Olsen, I., Kesavalu, L., & Crean, S. (2016). Apolipoprotein E Related Co-Morbidities and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51 (4), 935-48. doi: 10.3233/JAD150690.
34. Popovac, A., Mladenović, I., Krunić, J., Trifković, B., Todorović, A., & Milašin, J. et al. (2020). Apolipoprotein ε4 Allele and Dental Occlusion Deficiency as Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74 (3), 797-802. doi: 10.3233/JAD-191283.
35. Popovac, A., Stančić, I., Despotović, N., Nikolić, N., Stefanova, E., & Milašin, J. (2019). Difference in apolipoprotein E genotype distribution between dentate and edentulous elderly patients with Alzheimer disease. *Genetika*, 48 (2), 699-706. doi: 10.2298/GENSR1602699P.
36. Scannapieco, F.A., & Cantos, A. (2016). Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol 2000*, 72 (1), 153-175. doi: 10.1111/prd.12129.
37. Wu, Y.F., Lee, W.F., Salamanca, E., Yao, W.L., Su, J.N., & Wang, S.Y. et al. (2021). Oral microbiota changes in elderly patients, an indicator of alzheimer's disease. *Int J Environ Res Public Health*, 18 (8), 4211. doi: 10.3390/ijerph18084211.
38. Panzarella, V., Mauceri, R., Baschi, R., Maniscalco, L., Campisi, G., & Monastero, R. (2022). Oral Health Status in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Zabút Aging Project. *Journal of Alzheimer's Disease*, 87 (1), 173-183. doi: 10.3233/JAD-200385.
39. Leblhuber, F., Huemer, J., Steiner, K., Gostner, J.M., & Fuchs, D. (2020). Correction to: Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wiener klinische Wochenschrift*, 132 (17-18), 493-498. doi: 10.1007/s00508-020-01638-5.
40. Laugisch, O., Johnen, A., Maldonado, A., Ehmke, B., Burgin, W., & Olsen, I. et al. (2018). Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 66 (1), 105-114. doi: 10.3233/JAD-180620.
41. Holmer, J., Aho, V., Eriksdotter, M., Paulin, L., Pietiäinen, M., & Auvinen, P. et al. (2021). Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *J Oral Microbiol*, 13(1), 1854552. doi: 10.1080/20002297.2020.1854552.
42. Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Hossain, S., El-Hajj, Z.W., Weiss, J., & Zonderman, A.B. (2020). Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *J Alzheimers Dis*, 75 (1), 157-172. doi: 10.3233/JAD-200064.
43. Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., & Culliford, D. et al. (2016). Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 11 (3), e0151081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>.
44. Seyedmoalemi, M.A., & Saied-Moallemi, Z. (2025). Association between periodontitis and Alzheimer's disease: A narrative review. *IBRO Neuroscience Reports*, 18, 360-365. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2024.12.004>.
45. Maurer, K., Rahming, S., & Prvulovic, D. (2018). Dental health in advanced age and Alzheimer's Disease: A possible link with bacterial toxins entering the brain? *Psychiatry Res Neuroimaging*, 282, 132-133. doi: 10.1016/j.pscychresns.2018.06.009.
46. Li, R., Wang, J., Xiong, W., Luo, Y., Feng, H., Zhou, H., Peng, Y., He, Y. & Ye, Q. (2024). The oral-brain

axis: can periodontal pathogens trigger the onset and progression of Alzheimer's disease? *Front. Microbiol.*, 15, 1358179. doi: 10.3389/fmicb.2024.1358179.

47. Villar A., Paladini, S., & Cossatis, J. (2024). Periodontal Disease and Alzheimer's: Insights from a Systematic Literature Network Analysis. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 11 (4), 1148-1165. <https://doi.org/10.14283/jpad.2024.79>.

48. Wu, T.D., Cho, Ye.W., Spalti, D.M., Bishara, M., & Nguyen T.T. (2023). The link between periodontitis and Alzheimer's disease – emerging clinical evidence. *Dentistry Review*, 3 (1), 100062. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2022.100062>.

49. Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Hossain, S., El-Hajj, Z.W., Weiss, J., & Zonderman, A.B. (2020). Clinical and bacterial markers of periodontitis and their association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *Journal of Alzheimer's Disease*, 75 (1), 157-172. <https://doi.org/10.3233/JAD-200064>.

50. Gao, S.S., Chu, C.H., & Young, F.Y.F. (2020). Oral health and care for elderly people with Alzheimer's disease. *Int J Environ Res Public Health*, 17 (16), 1–8. doi: 10.3390/ijerph17165713.

51. Gaur, S., & Agnihotri, R. (2018). Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int*, 15 (4), 391-404. doi: 10.1111/ggi.12425.

52. Kumar, J., Teoh, S.L., Das, S., & Mahakknaukrah, P. (2017). Oxidative stress in oral diseases: Understanding its relation with other systemic diseases. *Frontiers in Physiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00693>.

53. Teixeira, F.B., Saito, M.T., Matheus, F.C., Prediger, R.D., Yamada, E.S., & Maia, C.S.F. et al. (2017). Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*, 9, 327. doi: 10.3389/fnagi.2017.00327.

54. Wu, H., Qiu, W., Zhu, X., Li, X., Xie, Z., & Carerras, I. et al. (2022). The Periodontal Pathogen *Fusobacterium nucleatum* Exacerbates Alzheimer's Pathogenesis via Specific Pathways. *Front Aging Neurosci*, 14, 912709. doi: 10.3389/fnagi.2022.912709.

55. Cestari, J.A.F., Fabri, G.M.C., Kalil, J., Nitrini, R., Jacob-Filho, W., & De Siqueira, J.T.T. et al. (2016). Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52 (4), 1479–85. doi: 10.3233/JAD-160212.

56. Montoya, G.J.A., Barrios, R., Sanchez-Lara, I., Ramos, P., Carnero, C., & Fornieles, F. et al. (2020) Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology*, 37 (1), 11-18. doi: 10.1111/ger.12431.

57. Naruishi, K., & Nagata, T. (2018). Biological effects of interleukin-6 on Gingival Fibroblasts: Cytokine regulation in periodontitis. *J Cell Physiol*, 233 (9), 6393-6400. doi: 10.1002/jcp.26521.

58. Leko, M.B., Perković, M.N., Klepacc, N., Strac, D., Borovečćic, F., Pivac, N., & Hof, P.R. et al. (2020). IL-1 β , IL-6, IL-10, and TNF α Single Nucleotide Polymorphisms in Human Influence the Susceptibility to Alzheimer's Disease Pathology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 75, 1029–1047. doi: 10.3233/JAD-200056.

59. Ng, A., Tam, W.W., Zhang, M.W., Ho, C.S., Husain, S.F., & McIntyre, R.S. et al. (2018). IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 8 (1), 1-12. doi:10.1038/s41598-018-30487-6.

60. Noble, J.M., Scarmeas, N., Celenti, R.S., Elkind, M.S.V., Wright, C.B., & Schupf, N. et al. (2017). Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*, 9 (12), e114959. doi: 10.1371/journal.pone.0114959.

61. Olsen, I., & Singhrao, S.K. (2021). Low levels of salivary lactoferrin may affect oral dysbiosis and contribute to Alzheimer's disease: A hypothesis. *Medical Hypotheses*, 146, 110393. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110393>.

62. González-Sánchez, M., Bartolome, F., & Antequera D. (2020). Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. *EBioMedicine*, 57, 102834. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102834>.

63. Farah, R., Haraty, H., Salame, Z., Fares, Y., Ojcius, M.D., & Sadier, N.S. (2018). Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. *Biomedical Journal*, 41 (2), 63-87. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.03.004>.

64. Abbayya, K., Puthanakar, N.Y., Naduwinmani, S., & Chidambar, Y.S. (2015). Association between periodontitis and Alzheimer's disease. *N Am J Med Sci*, 7 (6), 241-246. doi: 10.4103/1947-2714.159325.

65. Montoya, G.J.A., Barrios, R., Santana, S., Sanchez-Lara, I., Pardo, C.C., & Fornieles-Rubio, F. et al. (2017). Association Between Periodontitis and Amyloid β Peptide in Elderly People with and Without Cognitive Impairment. *J Periodontol*, 88 (10), 1051-1058. doi: 10.1902/j7op.2017.170071.