

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-62-67  
УДК 616-092.19

## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЛЮНЫ ПРИ НАРУШЕНИИ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Первов Ю. Ю.<sup>1</sup>, Голицына А. А.<sup>1</sup>, Югай Ю. В.<sup>2</sup>, Маркелова Е. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Медицинский центр «Ультрадент», г. Владивосток, Россия

### Аннотация

**Предмет исследования** — цитокиновый профиль слюны при нарушении мукозального иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом и с сопутствующим сахарным диабетом II типа.

**Цель** — оценка локальных уровней цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерферона гамма (IFN-γ), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-β1), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-17 (IL-17) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без сопутствующей патологии (I группа), с хроническим генерализованным пародонтитом и сахарным диабетом II типа (II группа), а также у пациентов без признаков пародонтита, но с установленным сахарным диабетом II типа (III группа).

**Методология.** Было проведено обследование 126 больных, из них: 47 человек — I группы, 49 человек — II группы и 30 человек — III группы. Контрольную группу составили здоровые добровольцы (30 человек). В качестве материала исследования использовалась слюна пациентов. Уровни исследованных цитокинов TNF-α, IFN-γ, TGF-β1, IL-4, IL-17 определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc» (США).

**Результаты.** У пациентов всех исследованных групп было установлено достоверное увеличение TNF-α, IFN-γ, IL-4 и IL-17. В группе больных с хроническим пародонтитом зарегистрировано более выраженное увеличение TNF-α, IFN-γ, TGF-β1 и IL-17, а также повышение коэффициента про- и противовоспалительных цитокинов.

**Выводы.** Полученные данные могут рассматриваться как перспективные маркеры для персонификации прогноза развития хронического генерализованного пародонтита при сахарном диабете II типа.

**Ключевые слова:** пародонтит, сахарный диабет, TNF-α, IFN-γ, TGF-β1, IL-4, IL-17

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Юрий Юрьевич ПЕРВОВ** ORCID ID 0000-0001-8505-7062

д.м.н., доцент, директор Института стоматологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия  
pervov73@mail.ru

**Анна Александровна ГОЛИЦЫНА** ORCID ID 0000-0002-9383-9416

ассистент Института стоматологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия  
caterelle@yandex.ru

**Юрий Вячеславович ЮГАЙ** ORCID ID 0000-0001-8127-8984

врач-стоматолог-хирург, ООО Медицинский центр «Ультрадент», г. Владивосток, Россия  
yury.yugay@yandex.ru

**Елена Владимировна МАРКЕЛОВА** ORCID ID 0000-0001-5846-851X

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия  
markev2010@mail.ru

**Адрес для переписки: Анна Александровна ГОЛИЦЫНА**

690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 26, Институт стоматологии  
+7 (924) 2555999  
caterelle@yandex.ru

### Образец цитирования:

Первов Ю. Ю., Голицына А. А., Югай Ю. В., Маркелова Е. В.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ СЛЮНЫ ПРИ НАРУШЕНИИ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА. Проблемы стоматологии. 2022; 4: 62-67.

© Первов Ю. Ю. и др., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-62-67

Поступила 17.12.2022. Принята к печати 09.01.2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-62-67

## SALIVA CYTOKINE PROFILE IN MUCOSAAL IMMUNE DISTURBANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS AND TYPE II DIABETES MELLITUS

Pervov Yu. Yu.<sup>1</sup>, Golitsyna A.A.<sup>1</sup>, Yugay Yu.V.<sup>2</sup>, Markelova E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Medical center "Ultradent", Vladivostok, Russia

### Annotation

**Subject.** The subject of the study is the cytokine profile of saliva in violation of mucosal immunity in patients with chronic generalized periodontitis and concomitant type II diabetes mellitus.

**Objectives.** The goal was to assess local levels of cytokines: tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), transforming growth factor-beta 1 (TGF- $\beta$ 1), interleukin-4 (IL-4), interleukin-17 (IL-17) in patients with chronic generalized periodontitis without concomitant pathology (group I), with chronic generalized periodontitis and type II diabetes mellitus (group II), as well as in patients without signs of periodontitis, but with established type II diabetes mellitus ( III group).

**Methodology.** 126 patients were examined, including: 47 people – group I, 49 people – group II and 30 people – group III. The control group consisted of healthy volunteers (30 people). Patient saliva was used as the research material. The levels of the studied cytokines TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, IL-4, IL-17 were determined by the sandwich variant of enzyme-linked immunosorbent assay using specific reagents from R&D Diagnostics Inc (USA).

**Results.** In patients of all studied groups, a significant increase in TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-17 was found. In the group of patients with chronic periodontitis, a more pronounced increase in TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1 and IL-17, as well as an increase in the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines, was registered.

**Conclusion.** The data obtained can be considered as promising markers for the personification of the prognosis for the development of chronic generalized periodontitis in type II diabetes mellitus.

**Keywords:** periodontitis, diabetes mellitus, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, IL-4, IL-17

The authors declare no conflict of interest.

**Yuri Yu. PERVOV** ORCID ID 0000-0001-8505-7062

Grand PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Director of the Institute of Dentistry, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia  
pervov73@mail.ru

**Anna A. GOLITSYNA** ORCID ID 0000-0002-9383-9416

Assistant of the Institute of Dentistry, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia  
camerelle@yandex.ru

**Yury V. YUGAI** ORCID ID 0000-0001-8127-8984

Dentist-Surgeon, LLC Medical Center "Ultradent", Vladivostok, Russia  
yury.yugay@yandex.ru

**Elena V. MARKELOVA** ORCID ID 0000-0001-5846-851X

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia  
markev2010@mail.ru

**Address for correspondence: Anna Alexandrovna GOLITSYNA**

690002, Vladivostok, 2b Ostryakov Ave., Institute of Dentistry  
+7 (924) 2555999  
camerelle@yandex.ru

### For citation:

Pervov Yu. Yu., Golitsyna A.A., Yugay Yu.V., Markelova E.V.

SALIVA CYTOKINE PROFILE IN MUCOSAAL IMMUNE DISTURBANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS AND TYPE II DIABETES MELLITUS. *Actual problems in dentistry.* 2022; 4: 62-67. (In Russ.)

© Pervov Yu. Yu. et al., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-4-62-67

Received 17.12.2022. Accepted 09.01.2023

**Введение.** Воспалительные заболевания пародонта представляют собой одну из главных проблем современной стоматологии и являются одними из осложнений сахарного диабета II типа [5]. Наличие у пациентов с пародонтитом нарушений углеводного обмена ослабляет защитные силы организма, создавая условия для разрушительного воздействия на ткани пародонта, и нарушает мукозальный иммунитет [10].

Подобная патогенетическая обусловленность служит толчком для исследования защитных реакций, возможности регуляции иммунитета полости рта, при нарушениях углеводного обмена с целью выявления перспективных маркеров для персонификации прогноза развития хронического генерализованного пародонтита при сахарном диабете II типа.

**Цель.** Оценка локальных уровней TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, IL-4, IL-17 у пациентов с пародонтитом при нарушении углеводного обмена (сахарный диабет II типа) и без него, а также у лиц без признаков пародонтита, страдающих сахарным диабетом II.

**Материалы и методы.** В нашем исследовании участвовали 126 больных в возрасте от 30 до 59 лет. Все пациенты были распределены по половому признаку, из них женщин — 82 чел. (65%), мужчин — 45 чел. (35%). Средний возраст женщин составил  $48,53 \pm 1,1$  года, мужчин —  $51,29 \pm 1,3$  года. Пациенты были распределены на 3 группы следующим образом:

I группа — пациенты, страдающие хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, без выявленной сопутствующей патологии, 47 человек (29 женщины (62%) и 18 мужчин (38%) молодого и среднего возраста).

II группа — пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, 49 человек (37 женщин (75%) и 12 мужчин (25%) молодого и среднего возраста);

III группа — пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа без признаков пародонтита, 30 человек (14 женщин (47%) и 16 мужчин (53%) молодого и среднего возраста).

Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы (30 человек), сопоставимые по возрасту и полу.

В качестве материала исследования использовалась слюна пациентов. Уровни TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, IL-4, IL-17 определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc» (США). Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, IL-4, IL-17 проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество исследуемых цитокинов выражали в пг/мл. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы SPSS v22 с применением непараметрических методов.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 представлены уровни исследованных показателей TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, IL-4, IL-17 у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести и сопутствующим сахарным диабетом II типа (1 группа), у больных пародонтитом без соматической

Таблица 1

Уровень цитокинов в слюне у пациентов исследованных групп  
Table 1. The level of cytokines in saliva in patients of the studied groups

Показатели $M \pm m$	Контр. группа $n = 30$	1 группа Больные с пародонтитом и сахарным диабетом 2-го типа $n = 47$	2 группа Больные с пародонтитом $n = 49$	3 группа Больные сахарным диабетом без признаков пародонтита $n = 30$
TNF- $\alpha$ пг/мл	$2,82 \pm 1,5$	$72,33 \pm 21,9^{***}$ $p1-p2 < 0,001$ $p1-p3 < 0,001$	$25,68 \pm 2,41^{***}$ $p2-p3 < 0,05$	$16,32 \pm 0,9^{***}$
IFN- $\gamma$ пг/мл	$12,41 \pm 1,5$	$223,9 \pm 3,3^{***}$ $p1-p3 < 0,001$	$225,4 \pm 2,5^{***}$ $p2-p3 < 0,001$	$64,56 \pm 8,0^{***}$
IL-17 пг/мл	$10,93 \pm 0,1$	$85,38 \pm 1,5^{***}$ $p1-p2 < 0,01$ $p1-p3 < 0,05$	$101,63 \pm 3,6^{***}$ $p2-p3 < 0,001$	$68,52 \pm 1,70^{***}$
TGF- $\beta$ 1 нг/мл	$3,42 \pm 0,009$	$3,03 \pm 0,01$ $p1-p2 < 0,01$	$4,52 \pm 0,01^*$ $p2-p3 < 0,01$	$3,00 \pm 0,1$
IL-4 пг/мл	$5,13 \pm 0,12$	$55,2 \pm 5,3^{***}$ $p1-p2 < 0,001$ $p1-p3 < 0,001$	$15,7 \pm 1,13^{***}$ $p2-p3 < 0,001$	$30,41 \pm 2,40^{***}$

**Примечание:** статистическая достоверность различий с контрольной группой:  $p < 0,05$  — \*,  $p < 0,01$  — \*\*,  $p < 0,001$  — \*\*\*;  $p1-p3$  — статистическая достоверность различий между группами пациентов

патологии (2 группа), а также у пациентов с сахарным диабетом II типа без признаков пародонтита.

Повреждению тканей пародонта и резорбции альвеолярной кости, согласно цитокиновой концепции, способствуют активированные пародонтогенными микробами моноциты и макрофаги, продуцирующие каскад провоспалительных цитокинов, вызывая дисбаланс между их про- и противовоспалительным пулом [6], что также подтверждалось в ранее проведенных нами исследованиях [2].

Провоспалительные цитокины играют большую роль в подавлении нормального процесса репарации фибробластами соединительной ткани [9]. Одним из таких цитокинов является фактор некроза опухолей (TNF), который воздействует на макрофаги и остеокласты, приводя к деструкции кости и тканей пародонта [6]. В ходе нашего исследования установлено достоверное увеличение TNF- $\alpha$  в слюне пациентов всех исследуемых групп в сравнении с контролем (табл. 1). При этом значительное увеличение этого показателя зафиксировано в группе больных пародонтитом с сопутствующим сахарным диабетом II типа, в отличие от других исследованных групп ( $p < 0,001$ ).

В литературе имеются и другие данные о локальном повышении провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  при хроническом пародонтите и сахарном диабете [7]. Высокий локальный уровень TNF- $\alpha$  оказывает деструктивное воздействие на ткани пародонта путем индукции высвобождения агрессивных биологических веществ и активации процессов перекисного окисления липидов, в том числе из тучных клеток и макрофагов в очаге поражения [4].

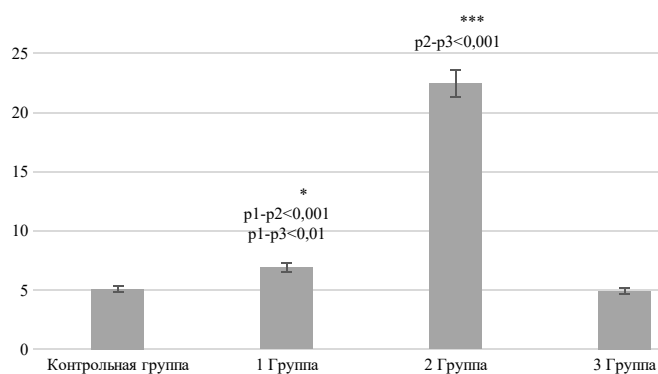
При анализе провоспалительного цитокина IL-17 зарегистрировано значительное превышение уровней у исследованных нами групп при их сравнении с референсными значениями ( $p < 0,001$ ). У пациентов 1 и 2 групп, с выявленным пародонтитом, определялось более значимое повышение показателя, чем в группе больных без признаков воспаления пародонтальных тканей. Имеются данные, что IL-17 усиливает дифференцировку остеобластов в зрелые остеокласты [12]. Главной его функцией является активация нейтрофилов в зоне воспаления, индукция выработки клетками TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ . Доказано, что IL-17 обладает синергизмом с TNF- $\alpha$  [14]. Считаем, что повышение продукции IL-17 является важным патогенетическим механизмом и связано именно с развитием хронического пародонтита.

Недостаточно изучена роль провоспалительного цитокина IFN- $\gamma$  у больных, страдающих пародонтитом. При анализе полученных нами показателей выявлено увеличение его содержания у пациентов всех групп ( $223,9 \pm 0,3$  пг/мл (1 группа),  $225,4 \pm 0,5$  пг/мл (2 группа),  $64,56 \pm 8,0$  пг/мл (3 группа) против  $12,41 \pm 1,5$  пг/мл в контроле,  $p < 0,001$ ). Однако у пациентов 1 и 2 группы определено более выраженное его увеличение, в отличие от пациентов

с сахарным диабетом без признаков пародонтита, более чем в 3 раза, соответственно. При обзоре литературы обращает на себя внимание ряд разноречивых данных в отношении IFN- $\gamma$ . Так, K. R. Villafuerte et al. (2021) установили низкий локальный уровень IFN- $\gamma$  [15]. Тогда как R. Hegde et al. (2019) в своих исследованиях выявили, что экспрессия IFN- $\gamma$  значительно выше у лиц с пародонтитом, чем у клинически здоровых людей [13]. Известно, что IFN- $\gamma$  — мощный активатор функции макрофагов [8], их гиперфункция вносит существенный вклад в повреждение пародонта.

Трансформирующий фактор роста — бета (TGF- $\beta$ 1) продуцируется Т- и В- лимфоцитами, макрофагами и моноцитами. TGF- $\beta$ 1 угнетает активность и рост Т-клеток, нейтрофилов, макрофагов и натуральных киллеров [4]. Наиболее важной его функцией является стимуляция хемотаксиса и митоза предшественников остеобластов, а также синтеза коллагеновой матрицы. Помимо этого, TGF- $\beta$ 1 угнетает образование и активность остеокластов, способствуя образованию более плотной костной ткани [11]. При оценке TGF- $\beta$ 1 нами установлено его увеличение в группе больных пародонтитом без сопутствующей патологии, в отличие от референсных значений ( $p < 0,05$ ) и пациентов 1 и 3 групп. Поскольку основная роль TGF- $\beta$ 1 заключается в угнетении иммунного ответа, стимуляции фибробластов, продукции ими коллагена, а также в усилении ангиогенеза [4], считаем, что его повышенный уровень — это механизм компенсации, направленный на усиление репаративных процессов, увеличение синтеза коллагена в ответ на повреждение межклеточного матрикса.

Противовоспалительный цитокин IL-4 играет большую роль в регуляции деструктивно-воспалительных процессов тканей пародонта, подавляет остеопороз, стимулирует образование антител, продукцию IgE и подавляет синтез IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [6]. IL-4 обеспечивает адекватный иммунный ответ и направляет его развитие по Th2 типу, стимулирует поликлональную активацию В-лимфоцитов [8]. В нашем исследовании выявлено достоверное повышение IL-4 у пациентов всех групп в сравнении с контролем ( $p < 0,001$ ). При этом у больных с пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа выявлено достоверное увеличение IL-4 в 3,5 раза, в отличие от пациентов 2 группы ( $55,2 \pm 5,3$  пг/мл (1 группа),  $15,7 \pm 1,13$  пг/мл (2 группа),  $p_1-p_2 < 0,001$ ), и в 1,5 раза — в отличие от группы пациентов с сахарным диабетом II типа, без признаков пародонтита ( $p_1-p_3 < 0,001$ ). Полученные данные согласуются с подобными исследованиями И. П. Балмасовой с соавт. (2019), которые указывали на повышение IL-4 у лиц с пародонтитом и сахарным диабетом [1]. В то же время другие авторы, напротив, выявили снижение уровня IL-4 в смешанной слюне и десневой жидкости [6]. Учитывая, что в наше иссле-



Примечание: статистическая достоверность различий с контрольной группой:  $p < 0,05$  — \*,  $p < 0,01$  — \*\*,  $p < 0,001$  — \*\*\*;  $p1-p3$  — статистическая достоверность различий между группами пациентов

Рис. 1. Коэффициент соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у исследованных групп пациентов

Fig. 1. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines ratio in the studied groups of patients

дование включены пациенты с пародонтитом средней степени тяжести, рассматриваем увеличение IL-4 как защитно-компенсаторный механизм.

Следует отметить, что при оценке функции цитокиновой сети важно не только изменение уровня отдельных показателей, но и определение соотношения медиаторов с оппозитными свойствами. При анализе коэффициента соотношения провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  и IL-17 к противовоспалительному цитокину IL-4 установлено его повы-

шение в I и II исследуемых группах, в сравнении с контрольной группой пациентов (рис. 1).

Наиболее выраженное увеличение коэффициента зарегистрировано нами в группе пациентов с хроническим пародонтитом. Однако активация продукции IL-4 недостаточна для контроля за уровнем провоспалительных цитокинов — как в группе пациентов с хроническим пародонтитом без нарушений углеводного обмена, так и у пациентов с пародонтитом и сахарным диабетом II типа.

**Выводы.** Таким образом, недостаточная эффективность иммунного ответа ведет к резорбции костной ткани и разрушению соединительной ткани связочного аппарата зуба, что особенно выражено у пациентов с установленным хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Более выраженное увеличение TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  и IL-17, а также повышение коэффициента про- и противовоспалительных цитокинов у больных с хроническим пародонтитом, по нашему мнению, связано развитием микроангиопатии, что приводит к изменению проницаемости эндотелия сосудов, расстройству обменных процессов, гипоксии, некрозу. Это проявляется дисрегуляцией продукции цитокинов и нарушением баланса в системе пародонта. При этом у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа определена одномоментная гиперактивация про- и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о гиперфункции клеток врожденного и адаптивного иммунитета.

Полученные результаты могут рассматриваться как перспективные маркеры для персонификации прогноза развития хронического генерализованного пародонтита при сахарном диабете II типа.

## Литература/References

1. Балмасова И.П., Ломакин Я.А., Бабаев Э.А., Царев В.Н., Габитов А.Г., Смирнов И.В., Кнорре В.Д., Овчинникова Л.А., Гнучев Н.В., Хурс Е.Н., Деев М.С., Костин Н.Н., Арутюнов С.Д. Феномен «скрининга» индукции цитокинов микробиомом пародонта при сочетании пародонтита с сахарным диабетом типа 2. ACTA NATURAE. 2019;4(43):79-87. [I.P. Balmasova, Ya.A. Lomakin, E.A. Babaev, V.N. Tsarev, A.G. Gabitov, I.V. Smimov, V.D. Knorre, L.A. Ovchinnikova, N.V. Gnuchev, E.N. Khurs, M.S. Deev, N.N. Kostin, S.D. Arutyunov. Phenomenon «screening» induction of cytokines by the periodontal microbiome when periodontitis is combined with type 2 diabetes mellitus. ACTA NATURAE. 2019;4(43):79-87. (In Russ.). <http://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-79-87>
2. Голицына А.А., Югай Ю.В., Маркелова Е.В. Анализ локальных показателей цитокинового статуса у пациентов с пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа. Актуальные научные исследования в современном мире. 2017;8-3(28):22-27. [A.A. Golitsyna, Yu.V. Yugay, E.V. Markelova. Analysis of the results of cytokine status indicators in patients with periodontitis on the background of type II diabetes mellitus. Actual scientific research in the historical world. 2017;8-3(28):22-27. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30635943>
3. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Сычева Ю.А., Чудинова Т.Н., Михайлова О.В. Факторы взаимного отягощения множественных очагов инфекции и генерализованного пародонтита. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2018;25(1):50-55. [I.A. Gorbacheva, L.Yu. Orekhova, Yu.A. Sycheva, T.N. Chudinova, O.V. Mikhailova. Factors of mutual aggravation of multiple foci of infection and generalized periodontitis. Scientific notes of the St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. 2018;25(1):50-55. (In Russ.). <http://doi.org/10.24884/1607-4181-2018-25-1-50-55>
4. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Клиническая иммунология. Красноярск : Поликор. 2020:386. [V.A. Kozlov, A.A. Savchenko, I.V. Kudryavtsev. Clinical immunology. Krasnoyarsk : Polikor. 2020:386. (In Russ.). <https://kingmed.info/media/book/5/4703.pdf>
5. Копецкий И.С., Побожьева Л.В., Шевелюк Ю.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний. Лечебное дело. Пародонтит и системные заболевания. 2019;2:7-12. [I.S. Kopetsky, L.V. Pobozeva, Yu.V. Sheveluk. The relationship of inflammatory periodontal diseases and general somatic diseases. Medical business. Periodontitis and systemic diseases. 2019;2:7-12. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=41304797&ysclid=lb817gyvprp404880536>
6. Крючков Д.Ю., Романенко И.Г., Джерелей А.А., Горобец С.М. Особенности лечения генерализованного пародонтита у больных с метаболическим синдромом. Крымский терапевтический журнал. 2021;3:44-50. [D.Yu. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Jerelei, S.M. Gorobets. Features of treatment of generalized periodontitis in patients with metabolic syndrome. Crimean Therapeutic Journal. 2021;3:44-50. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=47190241>
7. Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Ших Е.В., Картышева Е.В., Кудрявцев А.В. Прогностическая модель для оценки хронического генерализованного пародонтита у пациентов с метаболическим синдромом. Вестник РГМУ. 2019;2:48-52. [N.B. Petrukhina, O.A. Zorina, E.V. Shikh, E.V. Kartasheva, A.V. Kudryavtsev. Prognostic model for assessing chronic generalized periodontitis in patients with metabolic syndrome. Bulletin of RSMU. 2019;2:48-52. (In Russ.). <http://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.026>

8. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Фолиант (мед.). 2018;512. [A.S. Simbirtsev. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. Folio (med.). 2018;512. (In Russ.)]. <https://www.labirint.ru/books/633085/>
9. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(1):84-95. [A.S. Simbirtsev. Immunopharmacological aspects of the cytokine system. Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(1):84-95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-84-95>
10. Султаншина А.Р., Кабирова В.Н., Баширова Т.Н. Стоматологический статус пациентов с сахарным диабетом II типа. Медико-фармацевтический журнал «Пulse». 2021;23(5):22-27. [A.R. Sultanshina, V.N. Kabirova, T.N. Bashirova. Dental status of patients with type II diabetes mellitus. Medical and pharmaceutical journal «Pulse». 2021;23(5):22-27. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=45834423&ysclid=lb80u5z5ks372006984>
11. Хелминская Н.М., Ганковская Л.В., Гончарова А.В., Кравец В.И. Диагностика и профилактика заболеваний пародонта у больных с переломами нижней челюсти. Российский медицинский журнал. 2019;25(4):215-219. [N.M. Helminskaya, L.V. Gankovskaya, A.V. Goncharova, V.I. Kravets. Diagnosis and prevention of periodontal diseases in patients with fractures of the lower jaw. Russian Medical Journal. 2019;25(4):215-219. (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-4-215-219>
12. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases // Int J Mol Sci. – 2019;20(14):3394. <https://doi.org/10.3390/ijms20143394>
13. Hegde R., Awan K.H. Effects of periodontal disease on systemic health // Disease-a-month. – 2019;65(6):185-192. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.09.011>
14. Mahilkar S., Malagi S., Soni A., Abraham D., Johnson L., Pattanshetti K. IL-17, A Possible Salivary Biomarker for Preterm Birth in Females with Periodontitis // J Obstet Gynaecol India. – 2021;71(3):262-267. <https://doi.org/10.1007/s13224-021-01466-1>
15. Villafuerte K.R.V., Dantas F.T., Taba M.Jr, Messora M., Candido dos Reis F.J., Carrara H.H.A., Martinez C.J.H., Gozzo T., Palioto D.B. Effects of non-surgical periodontal therapy on the cytokine profile in gingival crevicular fluid of breast cancer patients with periodontitis undergoing chemotherapy // Support Care Cancer. – 2021;29(12):7505-7513. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06194-w>