

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-73-79  
УДК 616.314.18-002.4-031.81-036

## ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ. АССОЦИАЦИИ И КОРРЕЛЯЦИИ

Саблина С. Н.

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Предмет исследования** — иммунологические параметры сыворотки крови и ротовой жидкости.

**Цель исследования** — оценить ассоциации уровней цитокинов ротовой жидкости и сыворотки крови (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, MCP-1), а также показателей системной минеральной плотности костной ткани с клиническими показателями хронического генерализованного пародонтита у женщин с наступившей менопаузой.

**Методология.** Под наблюдением на кафедре терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО УГМУ находились 109 женщин. В основную группу вошли 76 пациенток с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени (K05.31) и вторичной аменореей, после завершения периода перименопаузы. Группу сравнения составили 33 «условно здоровые» женщины той же возрастной группы без жалоб, клинические проявления пародонтальной патологии которых были расценены как минимальные (хронический генерализованный пародонтит легкой степени в стадии ремиссии). Пациентам обеих групп выполнено лабораторное исследование ротовой жидкости и сыворотки крови методом иммуноферментного анализа для оценки уровня цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, MCP-1 с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (РФ, Новосибирская обл., п. Кольцово) и проведена денситометрия с оценкой системной МПКТ.

**Выводы.** Установлено достоверное изменение уровней цитокинов у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, ассоциированное со снижением у них системной МПКТ скелета по данным DXA. Выявлена статистически значимая умеренная корреляционная связь ( $p < 0.05$ ) между уровнем IL-4 ротовой жидкости и МПКТ позвоночника, а также отрицательная корреляция между уровнем ИФН- $\gamma$  крови и МПКТ по шейке бедра.

**Ключевые слова:** цитокины ротовой жидкости и сыворотки крови, хронический генерализованный пародонтит средней степени, минеральная плотность костной ткани скелета, остеопороз, пародонтологический статус у женщин с остеопенией, ротовая жидкость

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Светлана Николаевна САБЛИНА ORCID ID 0000-0002-1838-3535

ассистент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний,  
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия  
9122541494@mail.ru

Адрес для переписки: Светлана Николаевна САБЛИНА

620028, г. Екатеринбург, ул. Токарей, д. 29а  
+7 (912) 6848484  
9122541494@mail.ru

### Образец цитирования:

Саблина С. Н.

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ. АССОЦИАЦИИ И КОРРЕЛЯЦИИ.

Проблемы стоматологии. 2023; 2: 73-79.

© Саблина С. Н. 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-73-79

Поступила 16.06.2023. Принята к печати 26.07.2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-73-79

## CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS. ASSOCIATIONS AND CORRELATIONS

Sablina S.N.

*Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia*

### Annotation

**Subject.** The subject of this research is the immunological parameters of the blood serum and the oral fluid.

**Objectives.** The objective of this research is to study the levels of serum and oral cytokines TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, MCP-1 in women with secondary amenorrhea for at least one year.

**Methodology.** There were 109 women under the supervision of the Ural State Medical University Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease. The main group consisted of 76 women with generalized moderate chronic periodontitis (K05.31) and secondary amenorrhea, after the end of the perimenopause period. The control group consisted of 33 post-menopausal women with generalized slight chronic periodontitis in remission. The patients of the both groups underwent laboratory serum and oral fluid testing using enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of cytokines TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, MCP-1 were measured in samples using Vector-Best's tests systems (Vector-Best, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russia). The systemic bone mineral density was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) with Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer (Hologic Inc., USA).

**Conclusion.** The levels of interleukins TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and chemokine MCP-1 were found to be elevated in the blood serum and the oral fluid of women generalized moderate chronic periodontitis against the background of secondary amenorrhea for at least one year. In contrast, the serum values of IL-4 revealed statistically lower levels in comparison with the same values of IL-4 in the patients from the control group. We defined the statistically significant (at 0.05) correlation between parameters of salivary IL-4 levels and spine bone mineral density, and also the statistically significant (at 0.05) weak negative correlation between parameters of blood IFN- $\gamma$  levels and right-hip bone mineral density.

**Keywords:** *oral and serum cytokines, generalized moderate chronic periodontitis, bone mineral density, osteoporosis, periodontal status in women with osteopenia, oral fluid*

The authors declare no conflict of interest.

Svetlana N. SABLINA ORCID ID 0000-0002-1838-3535

Teaching Assistant, Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia  
9122541494@mail.ru

Correspondence address: Svetlana N. SABLINA

29a Tokarey str., Yekaterinburg, 620028

+7 (912) 6848484

9122541494@mail.ru

For citation:

Sablina S.N.

CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS. ASSOCIATIONS AND CORRELATIONS

Actual problems in dentistry. 2023; 2: 73-79. (In Russ.)

© Sablina S.N. 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-2-73-79

Received 16.06.2023. Accepted 26.07.2023

## Введение

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) — необратимое воспалительное, многофакторное заболевание зубочелюстной системы [1–5]. В настоящее время ХГП занимает шестое место по распространенности во всем мире, влияет на качество жизни и, приводя к потере зубов, вызывает вторичные зубочелюстные деформации, усугубляет эстетические и функциональные нарушения. Следует отметить наибольшую распространенность ХГП среди взрослого населения и его прогрессирующую активность на фоне коморбидной патологии [6–12]. ХГП запускается «красным комплексом» — *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia* или возникает за счет дисбиотических сдвигов патогенной микробиоты с различным уровнем агрессивности. В сложный иммунный ответ, провоцируемый патогенами, вовлекаются клетки врожденного и адаптивного иммунитета, опосредованного антигенспецифическими лимфоцитами. Активация моноцитов и макрофагов при ХГП способствует колебанию пулов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, стремительному росту уровней TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, MCP-1. Высокие параметры цитокинов и хемокинов стимулируют иммунный ответ с помощью Т-клеток и В-клеток, которые, по мнению некоторых авторов, также играют ключевую роль в потере альвеолярной костной ткани при прогрессировании ХГП [13–20].

**Цель исследования** — оценить ассоциации уровней цитокинов ротовой жидкости и сыворотки крови (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, MCP-1), а также показателей системной минеральной плотности костной ткани с клиническими показателями хронического генерализованного пародонтита у женщин с наступившей менопаузой.

## Материалы и методы

Под наблюдением на кафедре терапевтической стоматологии и протезистики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО УГМУ находились 109 женщин, из которых 76 пациенток объединялись в основную группу и 33 — в группу сравнения.

Критерии включения в исследование: женщины, с наступившей менопаузой и вторичной аменореей больше одного года, которая не являлась следствием хирургических или медицинских процедур, отсутствие системных воспалительных заболеваний, подтвержденное обследованием врача-ревматолога, отсутствие заместительной гормональной и антиостеопоротической терапии, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения — системная патология, овариоэктомия, наличие онкологических заболеваний, в том числе в анамнезе.

В основную группу вошли женщины с выраженными проявлениями хронического генерализованного пародонтита (ХГП) (K05.31), воспалительной деструкцией тканей пародонтального комплекса и потерей клинического прикрепления (CAL > 5) — 5,53 [95% ДИ 5,46:5,59] мм. Их средний возраст — 60 лет [95% ДИ 58,89:61,10], возраст начала менопаузы — 50 лет [95% ДИ 49,42:51,04], продолжительность менопаузы к началу исследования соответствовала 9,80 [95% ДИ 8,43:11,16] лет, индекс массы тела — 25,02 [95% ДИ 24,10:25,95] кг/м<sup>2</sup>.

Группу сравнения составили 33 «условно здоровые» женщины без субъективных пародонтологических жалоб и активных клинических проявлений других стоматологических заболеваний. Пародонтологическое состояние здоровья пациентов данной группы было расценено как соответствующее клиническим критериям стадии ремиссии ХГП легкой степени тяжести. Средний возраст женщин данной группы — 54,0 [95% ДИ 52,65:55,46] года, начало менопаузы — 48,0 [95% ДИ 47,48:49,36], возраст менопаузы — 5 лет [95% ДИ 4,54:6,36], среднее значение индекса массы тела пациентов на момент исследования — 20,32 [95% ДИ 19,95:20,68] кг/м<sup>2</sup>.

Соматический статус пациентов двух групп определялся врачом-терапевтом первичного звена. Кроме незначительной разницы в возрасте, другие показатели соматического здоровья у женщин обеих групп были сопоставимыми ( $p < 0,05$ ). Поэтому дальнейший анализ и сравнение показателей были выполнены с поправкой на возраст.

Оценку состояния костной ткани челюстей проводили на компьютерном томографе Orthophos SL по данным КЛКТ в программе Galaxis Galileos (Sirona). Лабораторное исследование сыворотки крови и ротовой жидкости у пациентов проводили методом иммуноферментного анализа в утренние часы натощак. В образцах сыворотки крови и ротовой жидкости определяли исходные (первоначальные) уровни цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , IL-4, MCP-1 с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (РФ, Новосибирская обл., п. Кольцово) [5–7, 30].

Остеопороз диагностировали при наличии клинических критериев — специфических малотравматичных переломов в анамнезе. Пациентки обеих групп были подвергнуты также исследованию минеральной плотности костной ткани скелета. У женщин старше 50 лет остеопороз устанавливали при -2,5 стандартных отклонений и ниже, остеопению — при значении Т-критерия от -1,0 до -2,5 стандартных отклонений в поясничном отделе позвоночника L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> и по проксимальному отделу бедренной кости (г/см<sup>3</sup>). У пациенток моложе 50 лет использовали Z-критерий. Интерпретацию результатов DXA и первичные медико-санитарные мероприятия пациентам проводили врачи-ревматологи центра остеопороза.

Статистический анализ выполнен при помощи лицензионной программы STATISTICA 13.3. В различных сериях исследований для описания переменных использовали: медиану с 25 и 75% квартилями (нижний и верхний квартиль); значения среднего и границы 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего. Условия нормальности для переменных проверяли с помощью критериев Шапиро–Уилка. При распределении переменных, расцененном как нормальное, для сравнения использованы критерии параметрической статистики (t-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона), при ненормальном характере распределения использовались критерии Манна–Уитни, а для сравнения качественных данных – критерий хи-квадрат. Различия расценивались как статистически достоверные при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

Пародонтологическое обследование всех пациентов начиналось с расспроса. Женщины основной группы предъявляли жалобы на боль, кровоточивость десны, запах изо рта, подвижность и перемещение зубов, наличие зубных отложений. Средняя продолжительность течения ХГП, со слов пациентов основной группы, составляла более 12 лет [95% ДИ 8,34:15,5], обострения отмечались около 2–3 раз в год, сопровождались кровоточивостью, иногда гноетечением из пародонтальных карманов. При оценке состоянии тканей пародонтального комплекса выявлялась яркая воспалительная реакция в обострении процесса и умеренная гиперемия с преобладанием отека и цианоза в области папиллярной, маргинальной, альвеолярной десны с различной степенью проявлений и изменением конфигурации десневого края на фоне хронического течения воспалительной деструкции. Параметры стоматологического обследования основной группы приведены в таблице 1.

Таблица 1

#### Параметры PPD и CAL пациентов основной группы

Table 1. Values for PPD и CAL in the patients of the main group

Параметры пациентов основной группы с ХГПСС	Среднее значение	Доверительные интервалы	
PPD	4,44*	4,36	4,51
CAL	5,53*	5,46	5,59

Примечание: в таблице представлены статистически значимые ( $*p < 0,05$ ) различия, в сравнении с контрольной группой

У пациентов группы сравнения слизистая оболочка альвеолярных отростков имела бледно-розовый цвет, фестончатый контур с выраженной прикрепленной десной, плотную консистенцию, не кровоточила при зондировании, зубные отложения отсутствовали, PPD

Уровни цитокинов ротовой жидкости у пациентов основной группы и группы сравнения (пг/мл)

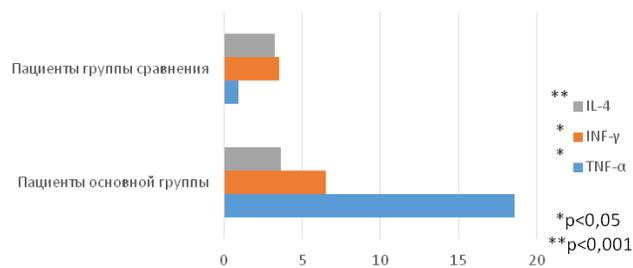


Рис. 1. Значения параметров: TNF-α, IFN-γ, IL-4 (пг/мл) в ротовой жидкости у пациентов двух групп

Fig. 1. Oral fluid values of TNF-α, IFN-γ, IL-4 (pg/ml) in the patients of the two groups

Уровни хемокина MCP-1 ротовой жидкости

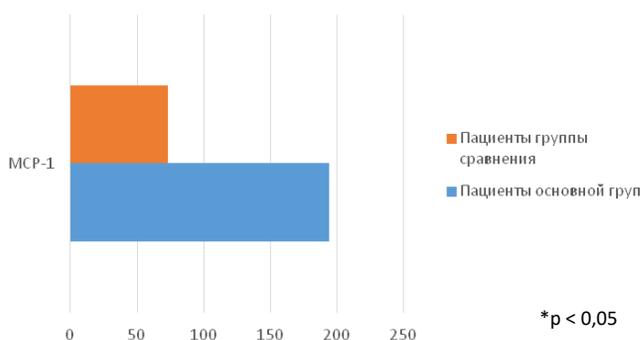


Рис. 2. Значения параметра MCP-1 (пг/мл) в ротовой жидкости у пациентов двух групп

Fig. 2. Oral fluid value of MCP-1 (pg/ml) in the patients of two groups

не выявлялась. Параметр CAL обуславливался преимущественно наличием рецессии у пациентов группы с тонким пародонтальным биотипом и диагностировался лишь у 15% пациентов, составляя в среднем по группе 0,242 [95% ДИ 0,08:0,39] (мм), что в 23 раза ниже, чем в основной группе.

Вышеуказанные статистически значимые различия в состоянии стоматологического статуса у женщин основной группы и группы сравнения были расценены нами как существенные и клинически значимые, что не могло быть объяснено только разницей в возрасте обследуемых женщин. Тем не менее, последующий анализ полученных данных проводился с поправкой на возраст у пациентов основной группы и группы сравнения.

Показатели уровней цитокинов в ротовой жидкости пациентов двух групп имели достоверные различия (пг/мл). Так, уровни цитокина TNF-α ротовой жидкости пациентов группы сравнения составили лишь 1,6 %, IFN-γ — 50%, IL-4 — 87%, и MCP-1 — 37%

Уровни цитокинов сыворотки крови у пациентов основной группы и группы сравнения (пг/мл)

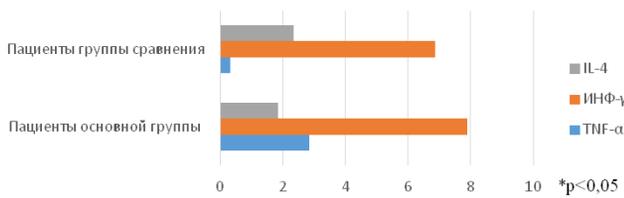


Рис. 3. Значения параметров: TNF-α, IFN-γ, IL-4(пг/мл) в сыворотке крови у пациентов основной группы  
Fig. 3. Serum values of TNF-α, IFN-γ, IL-4(pg/ml) in the patients of the main group

Уровни хемокина MCP-1 сыворотки крови у пациентов двух групп

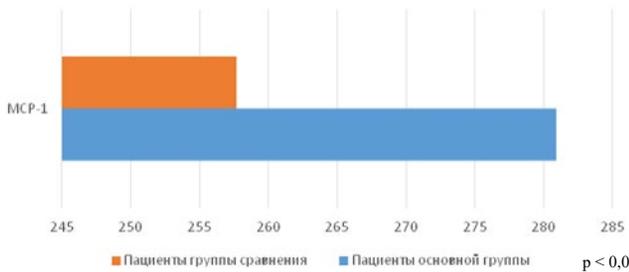


Рис. 4. Значения параметра MCP-1 (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов двух групп  
Fig. 4. Serum value of MCP-1 (pg/ml) in the patients of the two groups

от аналогичных показателей ротовой жидкости у пациентов основной группы (рис. 1).

Аналогичная тенденция отмечалась при изучении различий в уровнях цитокинов сыворотки крови пациентов: уровни TNF-α у «условно здоровых» женщин соответствовали 11% от значений данного параметра женщин основной группы. IFN-γ — 86% (пг/мл) (рис. 3).

Уровни MCP-1 в сыворотке крови выявили существенные различия по параметрам пациентов основной группы и группы сравнения (пг/мл) (рис. 4).

Таким образом, по семи параметрам цитокинов ротовой жидкости и сыворотки крови ФНО-α, ИНФ-γ, IL-4, MCP-1 (пг/мл) из восьми выполненных (кроме IL-4 ротовой жидкости), у пациентов обеих групп установлено статистически значимое различие, при котором значение p варьируется от менее чем 0,000001 до 0,0125 (рис. 5–6).

Полученные показатели DXA у пациентов основной группы соответствовали критериям остеопении в области позвоночника и шейке бедра. У 14% женщин выявлялся остеопороз, в то время как МПКТ в группе сравнения оставалась в пределах нормальных значений (табл. 2).

Таблица 2

Параметры МПКТ пациентов основной группы

Table 2. Values for bone mineral density in the patients of the main group

Параметры пациентов основной группы с ХГПСС	Среднее значение	Доверительные интервалы	
МПК позв. L1–L4, г/см <sup>3</sup>	2,17*	-0,46	4,79
T-score для позвоночника	-1,70*	-1,91	-1,50
МПК ш.п.б.к., г/см <sup>3</sup>	0,83*	0,81	0,85
T-score для ш.п.б.к.	-0,88*	-1,05	-0,70

Примечание: в таблице представлены статистически значимые (\*p < 0,05) значения

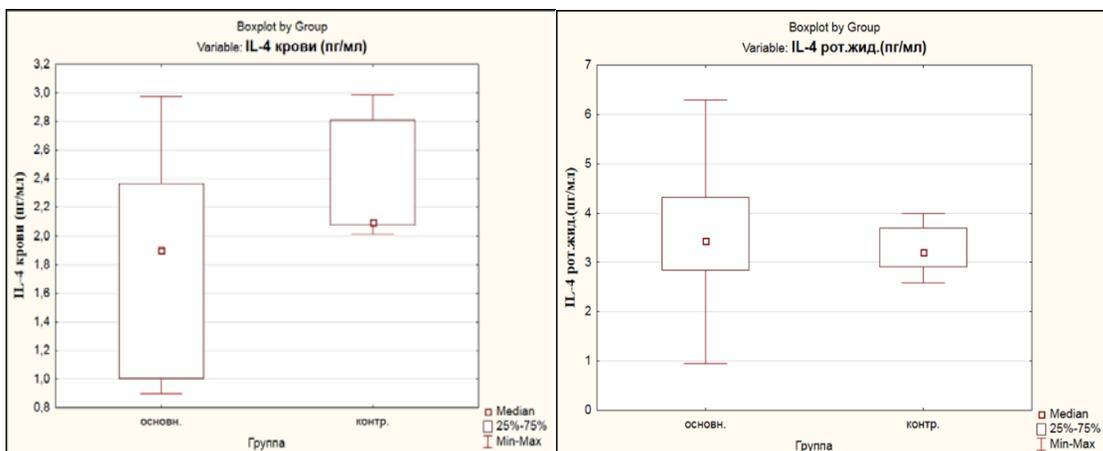


Рис. 5–6. Диаграммы уровней IL-4 сыворотки крови и ротовой жидкости у пациентов основной группы сравнения  
Fig. 5–6. Diagrams of serum and oral fluid levels of IL-4 in the patients of the control group

Таблица 3

Параметры МПКТ пациентов группы сравнения

Table 3. Values for bone mineral density  
in the patients of the control group

Параметры пациентов группы сравнения с ХГП/С	Среднее значение	Доверительные интервалы	
МПК позв. L1-L4, г/см <sup>3</sup>	1,07*	1,04	1,10
T-score для позв.	0,14*	-0,05	0,33
МПК ш.п.б.к., г/см <sup>3</sup>	0,88*	0,85	0,92
T-score для ш.п.б.к.	-0,20*	-0,44	0,04

Примечание: в таблице представлены статистически значимые (\* $p < 0,05$ ) значения

Корреляционный анализ уровней цитокинов и МПКТ скелета продемонстрировал статистически значимую отрицательную ( $p < 0,05$ ) линейную корреляцию между уровнем IL-4 ротовой жидкости и значением МПКТ позвоночника (г/см<sup>3</sup>). Также установлена слабая, отрицательная, статистически значимая ( $p < 0,05$ ) корреляция между параметрами: ИНФ- $\gamma$  крови и МПКТ по шейке бедра (г/см<sup>3</sup>). Вместе с тем однозначных корреляционных связей между уровнями цитокинов ротовой жидкости и сыворотки крови не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, наше исследование установило существенные различия между пациентами основной группы и группы сравнения в уровне цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, MCP-1 (пг/мл)) ротовой жидкости и в меньшей степени — в сыворотке крови. Кроме того, у женщин с ХГП были обнаружены достоверно более низкие показатели системной МПКТ. Эти различия не могут быть интерпретированы как только лишь вызванные различиями в возрасте обследованных женщин. Наблюдаемые тенденции в изменениях лабораторных показателей (высокие уровни цитокинов TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1 ротовой жидкости и сыворотки крови, снижение IL-4 в сыворотке крови), равно как и наличие ХГП с выраженной потерей клинического прикрепления (CAL > 5 мм) у женщин с наступившей менопаузой, вероятно, могут рассматриваться как индикаторы более глубоких системных процессов, протекающих в организме у данной группы пациенток, которые инициируются наступлением менопаузы. Этими процессами могут быть ускоренное старение, развитие эстрогенного дефицита, субклиническое системное воспаление и т. д. [12, 13, 16, 17].

Мы обратили внимание, что более низкие показатели МПКТ у пациенток с вторичной аменореей на фоне менопаузы наблюдались у женщин с существенно более высокими уровнями цитокина TNF- $\alpha$  в ротовой полости и сыворотке крови. Значения IFN- $\gamma$  у пациентов основной группы имели выраженное преобладание уровней как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости, поэтому выполненный контроль значений параметра — IFN- $\gamma$  свидетельствует, вероятно, о высокой степени активности Т-клеток у женщин основной группы с выраженной деструкцией тканей пародонтального комплекса при сниженной минеральной плотности костной ткани, в отличие от пациенток группы сравнения [26, 27, 30].

В нашем исследовании мы также обнаружили снижение сывороточных концентраций IL-4 у пациенток с ХГП/СС. Установленные значения согласуются с данными, опубликованными ранее группой авторов, определивших более низкие уровни параметра IL-4 в сыворотке крови при ХГП у женщин постменопаузального периода [1, 11, 15].

### Выводы

1. Установлено изменение уровней цитокинов у женщин основной группы, ассоциированное со снижением у них системной МПКТ скелета по данным DXA.

2. Определена статистически значимая (на уровне 0,05) корреляция по параметрам: IL-4 ротовой жидкости и МПКТ позвоночника и слабая, отрицательная, значимая (на уровне 0,05) корреляция между ИНФ- $\gamma$  крови и МПКТ по шейке правого бедра у пациенток основной группы исследования.

3. Выявленная тенденция к воспалительной деструкции тканей пародонта и потере клинического прикрепления более 5 мм у женщин со сниженной МПКТ может рассматриваться как возможный индикатор более серьезных процессов, развивающихся в организме, таких как независимые ранние системные процессы старения, субклиническое системное воспаление, прогрессирующее снижение костной массы, которые предполагают обязательное проведение междисциплинарных исследований в данной сфере.

Литература/References

1. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018;8(1):36-42. [E.A. Maylyan, N.A. Reznichenko, G.A. Ignatenko. Serum levels of cytokines in postmenopausal osteoporosis. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2018;8(1):36-42. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35310840>
2. Островская Л.Ю., Захарова Н.Б., Будылева А.П., Булкина Н.В. Значение локального действия витамина D на иммунную систему пародонта (обзор). Стоматология. 2019;1:41-47. [L.Yu. Ostrovskaya, N.B. Zakharova, A.P. Budyleva, N.V. Bulkina. Significance of local effects of vitamin D on periodontium immune system (review). Dentistry. 2019;1:41-47. (In Russ.)]. doi: 10.17116/stomat202110006129
3. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику, профилактику и лечение дефицита витамина D у женщин в постменопаузе (обзор литературы). Гинекология. 2016;1:19-23. [T.Yu. Pestrikova, T.V. Yachinskaya. Modern view on etiology, pathogenesis, prophylaxis and treatment of vitamin D deficiency for postmenopausal women (literature review). Gynecology. 2016;1:19-23. (In Russ.)]. <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28502>
4. Солянова Н.А., Сенчугова О.В., Курило И.Н. Последствия дефицита витамина D у людей старших возрастов. Современные проблемы науки и образования. 2015;4:12-17. [N.A. Solyanova, O.V. Senchugova, I.N. Kurilo. Consequences of deficiency of vitamin D at people of advanced ages. Modern Problems of Science and Education. 2015;4:12-17. (In Russ.)]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20546>
5. Саблина С.Н., Еловицова Т.М., Григорьев С.С. Роль витамина D в поддержании здоровья полости рта (литературный обзор). Проблемы стоматологии. 2020;16(4):25-34. [S.N. Sablina, T.M. Elovikova, S.S. Grigoriev. The role of vitamin D in maintaining oral health (literature review). Actual Problems in Dentistry. 2020;16(4):25-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-4-25-34>
6. Саблина С.Н., Еловицова Т.М., Григорьев С.С., Кошеев А.С. Клинические параметры состояния полости рта у женщин постменопаузального периода при курсовом применении нестероидного противовоспалительного препарата. Стоматология. 2021;100(6):29-34. [S.N. Sablina, T.M. Elovikova, S.S. Grigorjev, A.S. Koshcheev. Clinical parameters of the oral cavity in postmenopausal women during the course of a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Dentistry. 2021;100(6):29-34. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/stomat202110006129>
7. Саблина С.Н., Еловицова Т.М., Григорьев С.С., Дорохина К.Р., Епшиова А.А., Чагай А.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при пародонтальной терапии пациентов с коморбидной патологией. Проблемы стоматологии. 2021;17(4):13-19. [S.N. Sablina, T.M. Elovikova, S.S. Grigorjev, A.S. Koshcheev. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs on periodontal therapy in patients with comorbid pathology. Actual Problems in Dentistry. 2021;17(4):13-19. (In Russ.)]. doi: 10.18481/2077\_7566\_21\_17\_4-13-19
8. Ушаков Р.В., Герасимова Т.П. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите. Стоматология. 2017;96(4):63-66. [R.V. Ushakov, T.P. Gerasimova. Mechanisms of tissue destruction in periodontal disease. Dentistry. 2017;96(4):63-66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/stomat201796463-66>
9. Цепов Л.М., Цепов Е.Л., Цепов А.Л. Сочетанная патология: воспалительные заболевания пародонта, остеопороз, дефицит витамина D (обзор литературы). Пародонтология. 2016;4:5-9. [L.M. Tseпов, E.L. Tseпов, A.L. Tseпов. Comorbidity: inflammatory periodontal diseases, osteoporosis, vitamin D deficiency (a review of the literature). Periodontology. 2016;4:5-9. (In Russ.)]. doi: 10.17116/stomat202110006129
10. Asif S., Ahmad B., Hamza S.A., Taib H., Kassim N.K., Zainuddin S.. Investigation of Salivary RANKL and OPG Levels in Periodontitis Patients at Hospital Universiti Sains Malaysia // Eur J Dent. – 2021;27. doi: 10.1055/s-0041-1731930.
11. Arioka M., Zhang X., Li Z., Tulu U.S. Osteoporotic changes in the periodontium impair alveolar bone healing // J Dental Res. – 2019;98(4):450-458. doi: 10.1177/0022034518818456.
12. Ayed M.S., Alsharif A.F., Divakar D.D., Jhugroo C., Alosaimi B., Mustafa M. Evaluating the possible association between systemic osteoporosis and periodontal disease progression in postmenopausal women // Dis Mon. – 2019;65(6):193-215. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.11.001>
13. Buset S.L., Walter C., Friedmann A., Weiger R., Borgnakke W.S., Zitzmann N.U. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life // J. Clin. Periodontol. – 2016;43:333-344. doi: 10.1111/jcpe.12517.
14. Hajishengallis G., Diaz P.I. Porphyromonasgingivalis: Immune subversion activities and role in periodontal dysbiosis // Current oral health reports. – 2020;7(1):12-21. <https://doi.org/10.1007/s40496-020-00249-3>
15. Cheng W.C., van Asten S.D., Burns L.A., Evans H.G., Walter G.J., Hashim A., Hughes F.J., Taams L.S. Periodontitis-associated pathogens P. gingivalis and A. actinomycetemcomitans activate human CD14(+) monocytes leading to enhanced Th17/IL-17 responses // Eur J Immunol. – 2016;46(9):2211-2221. doi: 10.1002/eji.201545871.
16. Chapple I.L.C., Boucard P., Cagetti M.G., Campus G., Carra M.C., Cocco F., Nibali L., Hujoel P., Laine M.L., Lingstrom P. et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: Consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases // J. Clin. Periodontol. – 2017;44:39-51. doi: 10.1111/jcpe.12685
17. Flyvbjerg A., Nielsen C.H., Hansen P.R. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician // J Oral Microbiol. – 2017;14:9(1):1332710. doi: 10.1080/20002297.2017.1332710.
18. Gomes-Filho I.S., Cruz S.S.D., Trindade S.C., Passos-Soares J.D.S., Carvalho-Filho P.C., Figueiredo A.C.M.G., Lyrio A.O., Hintz A.M., Pereira M.G., Scannapieco F. Periodontitis and respiratory diseases: A systematic review with meta-analysis // Oral Diseases. – 2020;26(2):439-446. doi: 10.1111/odi.13228.27
19. Qasim S., Al-Otaibi D., Al-Jasser R., Gul S.S., Zafar M.S. An Evidence-Based Update on the Molecular Mechanisms Underlying Periodontal Diseases // Int J Mol Sci. – 2020;28:21(11):3829. doi: 10.3390/ijms21113829.
20. Hernandez-Vigueras S., Martinez-Garriga B., Sanchez M.C., Sanz M., Estrugo-Devesa A., Vinuesa T, Lopez-Lopez J, Vinas M. Oral microbiota, periodontal status, and osteoporosis in postmenopausal females // J Periodontol. – 2016;87(2):124-133. doi: 10.1902/jop.2015.150365
21. Jonasson G., Rythén M. Alveolar bone loss in osteoporosis: a loaded and cellular affair? // Clin Cosmet Investig Dent. – 2016;13:8:95-103. doi: 10.2147/CCIDE.S92774.
22. Kim Y., Han B.G., KoGES Group Cohort profile: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) consortium // Int J Epidemiol. – 2017;46(4):1350. doi: 10.1093/ije/dyx105.
23. Leslie W.D., Shevroja E., Johansson H., McCloskey E.V., Harvey N.C., Kanis J.A., Hans D. Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry // Osteoporos Int. – 2018;29(3):751-758. doi: 10.1007/s00198-018-4405-0.
24. Manolagas S.C. The quest for osteoporosis mechanisms and rational therapies: how far we've come, how much further we need to go // J Bone Miner Res. – 2018;33(3):371-385. doi: 10.1002/jbmr.3400
25. Penoni D.C., Torres S.R., Farias M.L., Fernandes T.M., Luiz R.R., Leao A.T. Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women // Osteoporos Int. – 2016;27(5):1887-1896. doi: 10.1007/s00198-015-3437-y
26. Richa R.Y., Puranik M.P., Shrivastava A. Association between osteoporosis and periodontal disease among postmenopausal Indian women // J Investig Clin Dent. – 2017;8(3). doi: 10.1111/jicd.12223.
27. Shuai Xu, Gang Zhang, Jun-feng Guo, Ying-hui Tan, Associations between osteoporosis and risk of periodontitis: A pooled analysis of observational studies // Oral Diseases. – 2020; 27(2):357-369. doi: 10.1111/odi.13531
28. Xiao W., Li S., Pacios S., Wang Y., Graves D.T. Bone Remodeling Under Pathological Conditions // Front Oral Biol. – 2016;18:17-27. doi: 10.1159/000351896
29. Watt R.G., Daly B., Allison P., Macpherson L.M.D., Venturelli R., Listl S., Weyant R.J., Mathur M.R., Guarnizo-Herreño C.C., Celeste R.K. et al. Ending the neglect of global oral health: Time for radical action // Lancet. – 2019;394:261-272. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31133-X
30. Wang C.J., McCauley L.K. Osteoporosis and Periodontitis // Current osteoporosis reports. – 2016;14(6):284-291. <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0330-3>