

DOI: 10.18481/2077-7566-22-18-1-19-28

УДК:616.71-007.234+616.31-001+612.751.1+614.255.6+616-092

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ОСТЕОПОРОЗА И ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Григорьев С. С., Саблина С. Н., Еловицова Т. М., Закроева А. Г., Фоминых М. И., Иванова В. В.

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Аннотация

Предмет исследования — патогенетические параллели двух грозных заболеваний современности: остеопороза и пародонтита.

Цель — анализ отечественной и зарубежной литературы о вопросах патогенетических параллелей остеопороза и пародонтальной патологии.

Методология. Обзор выполнен на основании опубликованной литературы, начиная с 2016 года, с применением ключевых слов на ресурсах PubMed, eLIBRARY, Web of Science, Scopus для обобщения сведений по данной проблеме.

Выводы. Согласно данным научных исследований, костная ткань орофациальной области склонна подвергаться риску остеопороза, хотя и в меньшей степени, чем кости осевого скелета, поэтому рекомендуется регулярное стоматологическое наблюдение за пациентами с остеопорозом, особенно при выявлении заболеваний пародонта на стоматологическом приеме или при выполнении комплексного плана реабилитации пациентов с восстановительной костно-пластической челюстно-лицевой хирургией. Дальнейшие контролируемые продольные исследования, вне всякого сомнения, являются полезными для изучения проблемы взаимосвязи с учетом специфичности остеогенеза для обоих заболеваний. Данный обзор литературы позволяет обновить современные представления о патогенетических параллелях остеопороза и пародонтита, оценить общие факторы риска, а также раскрыть понимание инструментов для диагностики и интерпретировать полученные результаты. Кроме того, статья поможет практикующему врачу-стоматологу на основании знаний клеточно-молекулярного строения костной ткани и патогенетических механизмов ее ремоделирования разработать персонализированную тактику сопровождения пациентов, относящихся к группе риска по двум названным заболеваниям, своевременно привлекая врачей общего профиля для междисциплинарной и комплексной терапии пациентов с пародонтальной патологией.

Ключевые слова: остеопороз, хронический пародонтит, воспалительная деструкция костной ткани челюстных костей, недостаточность витамина D

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Сергей Сергеевич ГРИГОРЬЕВ ORCID ID 0000-0002-8198-0615

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии и протезистики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
sergeygrig28@gmail.com

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

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

Татьяна Михайловна ЕЛОВИКОВА ORCID ID 0000-0001-8849-8875

д.м.н., профессор, профессор кафедры терапевтической стоматологии и протезистики стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
ugma-elovik@yandex.ru

Алла Геннадьевна ЗАКРОЕВА ORCID ID 0000-0003-4839-4427

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой протезистики внутренних болезней, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
Zakroeva.alla@mail.ru

Мария Игоревна ФОМИНЫХ ORCID ID 0000-0002-7835-1084

к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
therapy.fominykh@gmail.com

Валерия Владимировна ИВАНОВА ORCID ID 0000-0002-6324-8922

студентка четвертого курса педиатрического факультета, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
9126193222@mail.ru

Адрес для переписки: Светлана Николаевна САБЛИНА

620028, г. Екатеринбург, ул. Токарей, д. 29а

+7 (912) 6848484

9122541494@mail.ru

Образец цитирования:

Григорьев С. С., Саблина С. Н., Еловицова Т. М., Закроева А. Г., Фоминых М. И., Иванова В. В.
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ОСТЕОПОРОЗА И ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА.
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Проблемы стоматологии. 2022; 1: 19-28.

© Григорьев С. С. и др., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-22-18-1-19-28

Поступила 01.03.2022. Принята к печати 24.03.2022

DOI: 10.18481/2077-7566-22-18-1-19-28

PATHOGENETIC PARALLELS OF OSTEOPOROSIS AND CHRONIC PERIODONTITIS. LITERATURE REVIEW

Grigorjev S.S., Sablina S.N., Elovikova T.M. Zakroeva A.G., Fominykh M.I., Ivanova V.V.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Annotation

Subject. Parallels in the pathogenesis of two severe diseases of the modern era, osteoporosis and periodontitis.

Objectives. To review domestic and international research on pathogenetic relationship between osteoporosis and periodontal pathology.

Methodology. In topic generalization, the review of publications (since 2016) available on PubMed, eLIBRARY, Web of Science, Scopus by keywords is made.

Conclusion. Research studies have shown that bone tissue in the orofacial region, though lesser than bones of axial skeleton, tends to develop osteoporosis. That is why patients with osteoporosis are recommended regular periodontal maintenance visits, especially when periodontal disease is diagnosed at the appointment or during the complex rehabilitation program for patients in osteoplastic and maxillofacial reconstructive surgery. Future controlled longitudinal studies may be useful in research of this relationship based on the features of osteogenesis in the both diseases. This literature review helps to develop modern views of pathogenetic relationship between osteoporosis and periodontitis, evaluate general risk factors, promote understanding of tools in the diagnostic process and interpretation of results. Moreover, with the help of this paper by knowing the cell and molecular structure of bone tissue and mechanisms of bone remodeling a dental practitioner can arrange a personalized follow-up strategy for patients in the risk group for the above two diseases timely engaging general practitioners in interdisciplinary and complex therapy of patients with periodontal pathology.

Keywords: *osteoporosis, chronic periodontitis, inflammatory maxillary bone destruction, vitamin D deficiency*

The authors declare no conflict of interest.

Sergei S. GRIGORJEV ORCID ID 0000-0002-8198-0615

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of the Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
sergeygrig28@gmail.com

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

Tatiana M. ELOVIKOVA ORCID ID 0000-0001-8849-8875

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Professor of the Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
ugma-elovik@yandex.ru

Alla G. ZAKROEVA ORCID ID 0000-0003-4839-4427

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
Zakroeva.alla@mail.ru

Maria I. FOMINYKH ORCID ID 0000-0002-7835-1084

PhD in Medical sciences, Associate Professor, Department of the Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
therapy.fominykh@gmail.com

Valeria V. IVANOVA ORCID ID 0000-0002-6324-8922

4th year student, Department of Pediatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
9126193222@mail.ru

Correspondence address: Svetlana N. SABLINA

620028, Ekaterinburg, str. Tokarey, 29a

+7 (912) 6848484

9122541494@mail.ru

For citation:

Grigorjev S.S., Sablina S.N., Elovikova T.M. Zakroeva A.G., Fominykh M.I., Ivanova V.V.

PATHOGENETIC PARALLELS OF OSTEOPOROSIS AND CHRONIC PERIODONTITIS. LITERATURE REVIEW. *Actual problems in dentistry.* 2022; 1: 19-28. (In Russ.)

© Grigorjev S.S. et al., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-22-18-1-19-28

Received 01.03.2022. Accepted 24.03.2022

Введение

Общность двух заболеваний современности — остеопороза и пародонтита — остается в фокусе внимания научного сообщества, невзирая на огромное количество накопленного материала и выполненных исследований *in vitro* и *in vivo*, как подтверждающих, так и опровергающих ассоциацию перечисленных заболеваний [8–20, 24, 26]. Первые попытки изучения данного вопроса встречаются в литературе в 1968 году, когда группа ученых Groen et al. (Groen, Menczel & Sharipo) сообщила о взаимосвязи между хроническим деструктивным заболеванием пародонта и остеопорозом. С этого момента исследования были сосредоточены в большей степени на особенностях моделирования кости в норме и при патологии, на ассоциации остеопороза и пародонтита в различных патогенетических ракурсах костной резорбции и костного ремоделирования, на значении факторов риска при прогрессировании обоих заболеваний и многих др. Прорывом в 1990-е годы стала информация о ключевой роли цитокиновой системы RANKL/RANK/ORG при ремоделировании костной ткани и особых функциях остеобластов [8].

В то же время на фоне двадцатилетнего доминирования этиопатогенетической теории, подтверждающей приоритетную роль специфической субгингивальной микробиоты с высокой патогенностью: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* в развитии пародонтита (красный, оранжевый и др. комплексы по *S. Socransky*), интерес к ассоциации остеопороза и пародонтальной патологии лишь усилился. А по мере развития иммунологии и с появлением в медицинской лексике нового термина «остеоиммунология», предложенного *J.R. Arron* и *Y. Choi* в 2000 году, изучение закономерностей взаимодействия двух важных систем — иммунной и костной — позволило по-новому взглянуть на проблему взаимосвязи и взаимовлияния остеопороза и воспалительной деструкции костной ткани при пародонтите [13–20].

Остеопороз — это ассоциированное со старшим возрастом хроническое системное многофакторное заболевание скелета, которое характеризуется снижением массы костной ткани, ухудшением ее качества и появлением повышенной хрупкости в связи с нарушением микроархитектоники. Не случайно остеопороз называют «молчаливой болезнью», бессимптомное течение которой приводит к возникновению так называемых основных остеопорозных (низкоэнергетических) переломов, происходящих при минимальной травме. Самым грозным осложнением остеопороза является перелом шейки бедра, годовичная летальность при котором в России сегодня достигает 40%. В связи с вышеизложенным остеопороз становится очевидным бременем современности и приводит к огромным растущим затратам в

национальной системе здравоохранения, отличается длительной реабилитацией пациентов, их инвалидизацией, а также высокой смертностью. Согласно отчету Международного фонда остеопороза, к 2040 году число пациентов старше 50 лет с данной патологией удвоится во всем мире по сравнению с показателями 2010 года в 158 миллионов человек. Динамика остеопороза отмечена уже в 2020 году, когда количество пациентов, имеющих нарушение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), достигло и превысило 250 млн человек. Таким образом, при учете настоящих тенденций здорового долголетия и наряду с ростом численности лиц в старших возрастных группах, возникает серьезная необходимость повышения осведомленности в вопросах профилактики и своевременного лечения остеопороза [1–10, 19, 21, 22, 34, 37].

Хронический пародонтит (ХП) — это необратимое воспалительное, многофакторное, прогрессирующее заболевание зубочелюстной системы, индуцируемое дисбиозом патогенной микробиоты. Оно характеризуется сменой фаз обострения и ремиссии и сопровождается иммунными реакциями тканей с последующей воспалительной деструкцией всех компонентов пародонтального комплекса, включая костную альвеолу. Пародонтит является шестым по распространенности заболеванием. По мере взросления населения его частота увеличивается, приближаясь к 80%. В настоящее время данный показатель, имея тенденцию к неуклонному росту, при высокой распространенности — 11,2% — поражает более 743 миллионов человек, провоцирует потерю зубов. Это приводит к нарушению качества жизни и является не только самостоятельной причиной патологии, но и следствием некоторых общих соматических заболеваний [23, 29, 30, 38–41].

Многочисленные современные источники, с одной стороны, рассматривают остеопороз как независимый фактор риска для пародонтальной патологии. Однако он имеет последствия для костной ткани челюстных костей, поэтому рекомендации по назначению препаратов кальция и витамина D при комплексной медикаментозной поддерживающей терапии остаются актуальными. С другой стороны, остеопорозу и ХП свойственен одинаковый профиль некоторых факторов риска, таких как возраст, наследственность, прием лекарственных препаратов, курение, длительный гипертиреоз в отсутствие лечения, сахарный диабет I типа (инсулинозависимый сахарный диабет), хроническое недоедание, дефицит витамина D, употребление алкоголя более двух единиц. Данная общность факторов для обоих заболеваний позволяет поддерживать в научном сообществе гипотезу взаимосвязи и взаимовлияния остеопороза и ХП, способствуя дальнейшим многочисленным исследованиям в этой области. Поэтому на сегодняшний день внедрение пре-

вентивных мер, предотвращающих возникновение и развитие ассоциации остеопороза и ХП у лиц с предполагающим статусом, а также разработка новых эффективных диагностических и терапевтических методов лечения являются важным аспектом общественного здравоохранения [1–13, 45, 46].

Цель — анализ отечественной и зарубежной литературы о вопросах патогенетических параллелей остеопороза и ХП.

Методология

Обзор литературы выполнен на основании опубликованных данных, начиная с 2016 года, с применением ключевых слов на электронных ресурсах PubMed и eLIBRARY, Web of Science, Scopus для обобщения сведений по данной проблеме. Материалы избранных 52 отечественных и зарубежных источников проанализированы, систематизированы и оформлены в виде научной статьи согласно требованиям цитирования.

Результаты

В обычных условиях альвеолярная костная ткань челюстей обладает выраженным метаболизмом, обеспечивая адаптационную реорганизацию данной области на протяжении всей жизни. От процессов ее моделирования зависит пространственная трансформация и размер будущей кости, а от локальной резорбции — стимуляция последующего костеобразования. Ремоделирование костной ткани — уникальный процесс замещения ранее существовавшей ткани на новую в соответствии с функциональной потребностью, отражающей вновь возникшие условия. Динамическое равновесие между костной резорбцией и ремоделированием поддерживает качество костной ткани скелета и челюстных костей во времени, отличается в молодом, зрелом и пожилом возрасте, зависит от темпов старения каждого индивидуума и протекает всегда в соответствии с изменяющейся нагрузкой [7, 8].

Кроме того, системное ремоделирование имеет особенности течения в норме и при патологии, а для челюстных костей характеризуется различиями в механизмах обновления костной ткани альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти в сравнении с аналогичными процессами в базальных их частях [12–17].

Идентификация истинных причин нарушения костного ремоделирования челюстных костей по-прежнему затруднительна не только в связи с воздействием системных факторов, но и вследствие сочетанного преобладания процессов, обуславливающих резорбцию альвеолярной кости при воспалительной деструкции заболеваний пародонта, образовании кист в челюстной ткани, из-за последствий

операций резекции верхушки корня, врожденной патологии, физиологических состояний, повышенной пневматизации верхнечелюстного синуса, расширения ретенционных пространств, оропатологии, вторичных зубочелюстных изменений и многих других особенностей, которые влияют на объем костной ткани (D. Harris) [28–30, 38–41].

Челюстные кости представлены покровной кортикальной пластинкой и губчатым веществом, трабекулы которого ориентированы согласно направлению повышенной нагрузки. При челюстной патологии возможна самостоятельная, не связанная с остеопорозом стремительная редукция альвеолярных отростков, которая обусловлена диффузной атрофией, чаще всего возникающей после утраты зубов из-за потери жевательного давления на ткань. Это, в свою очередь, способствует выраженному снижению интенсивности кровотока и замедлению обменных процессов [28–30].

Соотношение компактной и трабекулярной костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти равно 80% к 20%, оно идентично пропорциям трубчатых скелетных костей. Альвеолярный отросток нижней челюсти отличается более быстрым костным метаболизмом в сравнении с другими скелетными костями. При адентии интенсивность атрофии костной ткани альвеолярной его части зависит от жевательной активности. Особенности анатомической формы отростка и сравнительно меньшая его площадь также нежелательно сказываются на последствиях атрофии, определяя редукцию, которая у пожилых людей может носить инволютивный характер и часто сочетается с остеопорозом уже после 50 лет, по мнению некоторых авторов [12–31].

Верхняя челюсть, напротив, за счет тонкой компактной пластинки и большего объема губчатого вещества имеет соотношение компонентов 30% к 70%, характеризуется вариабельностью данных пропорций в различных частях, включая свод твердого неба, который вместе с базальной дугой и контрфорсами принимает жевательное давление даже в случае костной атрофии при утрате зубов, обеспечивая, таким образом, сравнительную сохранность объема верхнечелюстных тканей. Тем не менее при остеопорозе диффузная атрофия верхней челюсти часто захватывает фронтальный участок альвеолярного отростка. И в возрастном аспекте на фоне снижения минеральной плотности костной ткани высота альвеолярной части верхней челюсти и степень глубины твердого неба определяют подвижность и последующую потерю зубов [26–31].

Генетически детерминированный процесс старения пародонта характеризуется рецессией десны, обнажением корней зубов, сужением периодонтальной щели, появлением остеопоротических изменений. При остеопорозе у пациентов в полости рта

выявляется невоспалительная ретракция десны относительно цементно-эмалевой границы, истончение десневого эпителия, снижение его эластичности, нарушение микроциркуляции, преобладание склеротических изменений в сосудах, инволютивные изменения в тканях периодонта, оголение цемента, которое сопровождается кариесом корня, клиновидными дефектами. В то же время кумулятивный эффект инволютивных изменений в сочетании с воспалительной патологической деструкцией при обострении ХП способствует прогрессированию деструкции альвеолярной кости, появлению подвижности зубов с последующей их потерей. Эти данные согласуются с многочисленными наблюдениями ученых и клиницистов во многих странах мира [29–41].

Особенности иммунных механизмов в патогенезе ассоциации остеопороза и хронического генерализованного пародонтита. Основными клетками костной ткани челюстей и системной кости являются остеобласты (ОБ), остециты (ОЦ) и остеокласты (ОК). Их слаженная клеточная активность осуществляется регуляцией на молекулярном уровне при непосредственном участии иммунных, эндокринных, нутритивных и многих других механизмов. Они обеспечивают непрерывность последовательных циклов резорбции и ремоделирования костной ткани, воссоздания ее качества и микроархитектоники, а также постоянство массы кости [18].

ОБ — моноклеарные клетки, отвечающие за выработку костного матрикса и синтез коллагена различных типов, являются главными участниками процесса образования костной ткани. Эти клетки отличаются способностью продуцировать гранулоцитарный, макрофагальный, гранулоцитарно-макрофагальный колоннестимулирующий факторы (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), фактор стволовых клеток (SCF), IL-1, IL-6 и многие другие цитокины. Регуляция остеобластогенеза определяет динамический баланс процессов синтеза и резорбции кости при участии многочисленных механизмов, наиболее интересным из которых в настоящее время является Wnt/ β -катенин-сигнальный путь. При взаимодействии Wnt-белка с соответствующим рецептором возникает избыточное накопление β -катенина в цитоплазме клетки и дальнейший его переход в ядро, в котором β -катенин соединяется TCF/LEF. Это в конечном итоге способствует активации определенных генов и приводит к дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в ОБ, увеличению сроков их жизнедеятельности и последующему росту интенсивности костеобразования. Генетические исследования показали роль полиморфизма белка Wnt10B — модулятора регенерации кости, оказывающего влияние на снижение уровня костной массы и развитие остеопороза. Общеизвестно значение и других генетических дефектов: так, дефицит β -катенина тормозит развитие

ОБ на ранней стадии в мезенхимальных остеобластических предшественников и способствует нарушению их созревания и минерализации. Таким образом, активация Wnt-сигнального пути регулирует не только остеобласто-, но и остеокластогенез [10, 14, 15, 18, 42, 43].

ОЦ — «звездчатые клетки», отличающиеся большим количеством длинных, контактирующих между собой отростков. Они являются активными участниками костного обмена и играют ключевую роль в его регуляции. ОЦ обнаруживают перемены в морфологической структуре, особенно при возникновении микротрещин. Идентификация изменений совершается ими посредством химо- и механорецепторов. При прямом контакте с многочисленными клетками и за счет продукции различных факторов, таких как диккопф-1 (DKK-1), склеростин (SCL) — ингибитор Wnt-сигнала в остеобластах, белок матрикса дентина 1 (dentin matrix protein 1, DMP-1), матричный внеклеточный фосфогликопротеин (matrix extracellular phosphoglycoprotein MEPE), остеоцитами осуществляется непосредственная регуляция костного ремоделирования [18, 42, 43].

ОК — это специализированные клетки костной ткани, имеющие моноцитарно-макрофагальное происхождение. Они обладают высокой фагоцитарной функцией и участвуют в резорбции костной ткани. Однако на этом их активность не ограничивается: ОК склонны воздействовать на предшественников остеобластов, стимулируя их дифференцировку, отвечают за регуляцию транспорта гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в кровяное русло. Кроме того, они принимают участие в иммунном ответе, секретируя цитокины для инициации собственной активности и активности других клеток при воспалительных и иммунных реакциях. Ключевая роль в регуляции дифференцировки и активации ОК принадлежит двум цитокинам, M-CSF и RANKL (рецепторный активатор лиганда NF κ B), которые отвечают за опосредованную дифференцировку остеокластов. В физиологических условиях для M-CSF и RANKL источником являются зрелые ОБ /ОЦ, предшественники ОБ, а также мезенхимальные стромальные клетки. Общеизвестна особая роль этих клеток в регуляции дифференцировки предшественников ОК и обеспечении активности уже зрелых ОК. Обязательным условием дифференцировки клеток на ранних стадиях является взаимодействие M-CSF со своим рецептором C-fms на мембранах предшественников ОК, которое обуславливает передачу сигнала через MAP-киназы и ERKs. Помимо этого, M-CSF выступает в роли эффективного стимулятора пролиферации ОК, экспрессии рецептора RANK. M-CSF также осуществляет регуляцию апоптоза, повышая жизнеспособность вышеуказанных клеток [18, 21, 22, 50, 51].

Цитокиновая система RANKL/RANK/OPG — центральный комплекс остеокластогенеза, определяющий костную резорбцию, составные молекулы которого RANKL/RANK представлены цитокином RANKL из суперсемейства фактора некроза опухоли и RANK — соответствующим ему рецептором, расположенным на предшественниках или зрелых ОК. Результатом этого соединения является стремительная дифференцировка ОК, появление зрелых ОК в большем их количестве, которое при дальнейшем нарастании молекул RANKL вызывает увеличение активности ОК, ограничение их апоптоза, приводя к усилению резорбции костной ткани. OPG (остеопротегерин) — третий компонент комплекса RANKL/RANK/OPG из суперсемейства фактора некроза опухоли — является растворимым «рецептором-ловушкой» для RANKL, секретируется ОБ и стромальными клетками. В физиологических условиях OPG при взаимодействии с RANKL формирует комплекс RANKL/OPG, который, нейтрализуя RANKL, способствует предотвращению активации остеокластогенеза. И напротив, у пациентов с дефицитом OPG нарастает количество ОБ, чрезмерный рост которых приводит к развитию остеопороза. В этом процессе также хорошо изучена роль эстрогенов (Eg), подавляющих избыточную экспрессию проosteокластогенных цитокинов, а также M-CSF и RANKL, как раз за счет стимуляции синтеза OPG [18, 21, 22, 50, 51].

Таким образом, установлена ингибирующая роль Eg на клетки моноцитарно-макрофагального происхождения, ОБ и мезенхимальные стромальные клетки, что приводит к снижению продукции TNF, IL-1, IL-6. При остеопорозе же наблюдается повышение уровня цитокинов TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6 крови за счет стимуляции остеокластогенеза и резорбции костной ткани. В конечном итоге влияние эстрогенов поддерживает качество МПКТ, а при их дефиците во время менопаузы возникает преобладание молекул RANKL/RANK, способствующее развитию остеопороза. Нарушение субпопуляции Т-клеток и их провоспалительных цитокинов также обуславливает появление остеопороза. Так, Th1 и Th2 опосредованно через секретируемые цитокины влияют на образование и активность ОК. Значимый интерес представляет популяция Th17 — это особая линия провоспалительных Т-хелперов, которая имеет существенный эффект при резорбции кости за счет синтеза молекул RANKL. При повышении численности данных клеток на фоне остеопороза продуцирует IL-17, опосредованно влияющий на дифференцировку ОК. В итоге сегодня Th1, Th2, Th17 вместе с их цитокинами рассматриваются научным сообществом как сильные проosteокластогенные медиаторы, лежащие в основе патогенеза остеопороза [18, 29, 38, 40, 41].

Одновременно с вышеизложенным в патогенезе ХП механизмы воспалительной деструкции кости проте-

кают не только под действием системных факторов резорбции, но и на фоне дисбиотических сдвигов при активном участии пародонтопатогенов различного уровня агрессивности (по S. Socransky). Наибольшим повреждающим действием обладают представители красного комплекса: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*. Синтез многочисленных пептидаз за счет разрушения тканевых белков указанными патогенами формирует запас питательного субстрата для стремительного роста субгингивальной микробиоты, в то время как факторы вирулентности обеспечивают способность к их активному размножению и внутриклеточной инвазии. Повышение остеокластической активности в костной ткани на фоне бактериальной инвазии возникает как при непосредственном воздействии токсинов, выделяемых пародонтопатогенами, так и опосредованно, за счет высвобождения медиаторов воспаления, в частности IL-1, IL-6. Нарастание массы микробиоты в биопленках формирует устойчивые соединения анаэробных видов, поддерживает деструкцию тканей пародонта, приводя к образованию патологических карманов. Миграция и скопление полиморфно-ядерных лимфоцитов в зону воспаления запускает активацию комплекса RANKL/RANK/OPG, способствуя усилению резорбтивных процессов в окружающих зубы тканях. С другой стороны, изменение местных тканевых реакций часто несет иммунный ответ хозяина, провоцируя пролонгированное выделение медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, негативно влияют на ремоделирование костной ткани альвеолярных отростков челюстей [25, 27, 32, 33].

Ускорение системной резорбции кости путем регуляции ответа хозяина представлено в работах ученых Xiao, Li, Pacios, Wang et al. в 2016 году [48]. Другие многочисленные научные исследования подтверждают у пациентов с ХП влияние цитокинов RANKL, TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, задействованных в уменьшении костной массы, нарушении ее архитектоники и ускорении процессов воспалительной деструкции при ХП. Генетические детерминанты также обуславливают системное снижение МПКТ и подвергают риску альвеолярные отростки челюстей через те же патофизиологические механизмы. В исследованиях Penoni et al. 2016 года представлена связь остеопороза и ХП у женщин постменопаузального периода, что дает право утверждать о взаимовлиянии двух указанных заболеваний согласно немодифицированным факторам — полу и возрасту. Wang & McCauley в 2016 году подтвердили ключевую роль Eg в развитии воспалительной деструкции при ХП на фоне их дефицита [25, 27, 32, 33].

Результаты данного исследования сопоставимы с результатами аналогичных научных работ отечественных и зарубежных ученых. Таким образом, присутствие дисбиотического сдвига при непосред-

ственном участии пародонтопатогенов и иммунном ответе хозяина на био пленку в патогенезе ХП принципиально отличает остеопороз от воспалительной деструкции тканей пародонта. Однако это является, пожалуй, единственным признаком, поддерживающим неоднозначность в вопросе о возможной взаимосвязи остеопороза и ХП. Тем не менее сочетание двух заболеваний у одного пациента может рассматриваться как взаимоотношающееся состояние, протекающее, с одной стороны, при действии специфических факторов, которые сказываются на костной резорбции и способствуют появлению подвижности и утрате зубов. С другой стороны, системное влияние провоспалительных цитокинов поддерживает хроническое воспаление в тканях пародонта, замыкая порочный круг двух заболеваний [42, 43, 47–52].

В 2017 году Richa et al. опубликовали данные исследования о своевременной профилактике и ранней диагностике остеопороза. Научный труд авторов отличается объективностью в отношении возможного управления процессами ремоделирования костной ткани. Вследствие этого обязательный стоматологический скрининг МПКТ по всем возможным клиническим и лабораторным предикторам, включая КТ, становится обязательным этапом в диагностике ХП, который позволяет предупредить развитие грозных осложнений остеопороза в будущем [44].

Применение компьютерной томографии (КТ) в стоматологии представляет интерес с точки зрения предполагаемой ассоциации воспалительных заболеваний пародонта с остеопорозом у пациентов группы риска: раса, возраст, женский пол, гипострогенемия, генетические детерминанты, сахарный диабет, последствия вторичного остеопороза. Изучение данных КТ отличается очевидным преимуществом для оценки трабекуляции костной ткани путем измерения объема трабекул, определения расстояния между ними и выявления типа соединения [3, 7–17, 31, 52].

На основании КТ описание пародонтологического статуса строится по характеру и степени убыли костной ткани в области альвеолярных отростков челюстей. Однако при остеопорозе нарушение микроархитектоники альвеолярного отростка межальвеолярной части сочетается с изменением состояния губчатого вещества базиса челюстей. В большей степени подобные проявления заметны на верхней челюсти, чем на нижней. И сочетаются они при воспалительной деструкции костной ткани альвеолы со снижением высоты межзубных перегородок, изменением соотношения длины корней к глубине альвеолярного гребня, что создает неблагоприятные условия для дальнейшего функционирования зубов [3].

Толщина кортикального слоя также изменчива при остеопорозе. Помимо данных о ее максимальном значении к 50 годам, хорошо известно постепенное

уменьшение кортикального слоя с возрастом. Общеизвестно, что у лиц пожилого возраста максимальная атрофия костной ткани встречается в области премоляров и реже в области ее углов или суставных отростков. Поэтому изучение состояния компактной пластинки нижней челюсти, расположенной дистальнее ментального отверстия, по-прежнему является областью пристального интереса ученых для диагностики нарушений МПКТ на фоне остеопороза. В настоящее время доказано, что толщина компактной пластинки менее 3 мм ассоциирована с остеопорозом и может быть использована в стоматологии при первичной диагностике пациентов, ранее не обращавшихся за медицинской помощью к врачу-ревматологу [3, 12, 19, 20, 26].

Поскольку характер трабекуляции костного рисунка — значимый предиктор будущего перелома, пристальный взгляд на рентгенограмму зубов позволяет идентифицировать среди женщин и мужчин лиц с высоким риском указанной патологии в возрастном периоде 38–55 лет, задолго до момента возникновения перелома. Эта научная гипотеза нашла доказательство в крупном исследовании, выполненном Will Geraets, Grethe Jonasson and Magnus Hakeberg. Многообещающие данные по оценке структуры трабекулярной кости нижней челюсти были получены группами ученых Mostafa, Arnout et al. в 2016 г. и Brasileiro et al. в 2017 году. Вызывает интерес также попытка произвести машинный анализ костного рисунка авторами другого крупного исследования (2019 г.). Они утверждают оправданность предложенного метода для диагностики остеопороза у женщин (в анализе участвовали 304 женщины в постменопаузальном периоде, анализ ортопантограмм проводился за период 26 лет) [3, 19, 31, 33, 36, 38, 42, 52].

Классификация, основанная на характере трабекуляции костного рисунка и описанная авторами Lindh, Petersson, Rohlin et al., также подтверждается другими объективными методами диагностики и инструментами прогнозирования остеопороза. Согласно исследованию выделяют три категории трабекуляции альвеолярного гребня нижней челюсти: собственно разряженная структура кости, смешанная и плотная. Масштабное продольное исследование под руководством V. Sundh et al., впервые опубликованное в 2017 году, свидетельствует о том, что FRAX > 15% без измерения МПКТ был эффективным предиктором 10-летних случаев переломов, а разряженная структура губчатой кости нижней челюсти имеет существенный аддитивный эффект. Таким образом, результаты перечисленных исследований предполагают наличие специфической механической связи между двумя указанными заболеваниями только согласно данным КТ [18, 33, 34].

Диагностика остеопороза и DXA. Снижение минеральной плотности костной ткани и изменение

качества ее микроархитектурной структуры при остеопорозе определяются посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) — золотого стандарта инструментального обследования. DXA позволяет оценить количественные параметры плотности костной ткани в граммах на квадратный сантиметр на уровне L1–L2, а также в области шейки бедра. В стоматологии этот метод весьма затруднителен для исследования и не нашел активного применения, поскольку в большей мере удобен лишь при полной адентии челюстей. Важное значение при постановке диагноза «остеопороз» имеет информация о перенесенном ранее при минимальной травме переломе или спонтанно возникшем переломе, исключая случаи переломов пальцев или нехарактерных для остеопороза переломов черепа [3, 36].

Интерпретация результатов денситометрии проводится в сравнении с нормой по двум показателям: сравнение с нормальной пиковой костной массой (Т-критерий) и сравнение с возрастной нормой (Z-критерий). Первый критерий имеет среднее значение для того возраста, в котором минеральная плотность костной ткани достигает максимума в данном участке скелета. Второй критерий дается для оценки среднего значения указанного возраста. Согласно рекомендациям, предложенным Всемирной организацией здравоохранения, диагностика остеопороза проводится на основании Т-критерия. Пределом допустимой нормы считаются значения, не превышающие $+2,5$ SD (SD — результат сравнения) и не ниже -1 SD. Все значения от -1 SD до $-2,5$ SD признаются как остеопения. При показателях, демонстрирующих значения ниже $-2,5$ SD, результаты исследования интерпретируются как остеопороз. Стоит отметить также особую комбинацию: сочетание показателя $-2,5$ SD и наличие хотя бы одного перелома позвоночника или шейки бедра, а также других переломов, не соответствующих тяжести полученной травмы. Данная комбинация свидетельствует о тяжелом остеопорозе [3, 36, 52].

Инструмент FRAX. Для диагностики остеопороза, помимо денситометрического исследования костной ткани, разработан и внедрен инструмент FRAX [6, 12]. Это реализованный на web-сайте метод, позволяющий рассчитать 10-летнюю вероятность крупных остеопоротических переломов: перелом шейки бедра, дистального отдела предплечья, проксимального отдела плечевой кости и т. д. Инструмент FRAX разработан специализированным центром, который находится в Университете Шеффилда (Великобритания), при непосредственном сотрудничестве с Всемирной организацией здравоохранения. В настоящее время программа FRAX откалибрована для 64 стран с высокими эпидемиологическими показателями низкоэнергетических

переломов и летальных исходов вследствие остеопороза. Контингент населения, подлежащий исследованию с применением программы FRAX, позволяет выявлять пациентов, нуждающихся в определении минеральной плотности костной ткани и последующем медикаментозном сопровождении. В основу разработки инструмента FRAX вошли методики, базирующиеся на многочисленных моделях исследования и оценках вероятности возникновения переломов у мужчин и женщин в популяционных когортах многих стран мира с объемом данных более 1 млн пациентов в год [3, 6, 12, 19, 22].

Преимуществом методики FRAX является удобство и простота использования ресурса, доступность в интерпретации результатов, минимальные финансовые затраты, не требующие приобретения специализированного медицинского оборудования. К недостаткам инструмента относятся ограничения применения программы для таких категорий населения, как женщины в менопаузе, мужчины моложе 50 лет, дети, пациенты, получающие остеопоротическое лечение [12]. Поскольку алгоритмы инструмента FRAX превосходно интегрируют проверенные клинические факторы риска (возраст, индекс массы тела, некоторые дихотомические переменные — перелом в анамнезе, табакокурение, глюкокортикостероидная терапия), включая, при необходимости, показатели минеральной плотности костной ткани, данный метод может быть очень востребован для диагностики, а также для прогнозирования риска потери зубов при заболеваниях пародонта. Крупное исследование 2019 года, выполненное Penoni et al., показало важность FRAX в качестве инструмента для диагностики остеопороза [3, 6, 12, 42–50].

Выводы

Таким образом, статистическая корреляция остеопороза и пародонтита не является поводом для выявления причинно-следственных связей указанных заболеваний. Однако поиск общих детерминант в клинических и экспериментальных моделях может раскрыть ранее не изученные особенности ассоциации, а дальнейшие клинические продольные исследования предоставят возможность оценивать общность остеопороза и пародонтита в различных комбинациях проявлений, опираясь в том числе на лабораторные показатели в неинвазивных моделях. При диагностике ассоциации важно учитывать генетические полиморфизмы Wnt10B, NOG-ген, GREM2, нарушение субпопуляций Т-клеток, уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также многие другие особенности, которые влияют на снижение уровня костной массы и ее архитектоники, повышая риск возникновения остеопороза. Кроме того, ранняя диагностика остеопороза на основании данных КТ в стоматологии, наряду с измерением

МПКТ по данным ДХА, поиск маркеров костного ремоделирования при планировании костных имплантационных мероприятий орофациальной зоны и клиническая работа с диагностическим инструментом FRA.X помогут своевременно выделить лиц с риском

развития остеопороза при пародонтальной патологии в условиях междисциплинарного взаимодействия и последующей таргетной терапии, что подарит перспективы повышения качества жизни населения и здоровья нации.

Литература/References

1. Гребенникова Т. А., Белая Ж. Е., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения. Терапевтический архив. 2016;88 (10):74–81. [T. A. Grebennikova, Zh. E. Belaia, L. Ya. Rozhinskaia, G. A. Melnichenko. The canonical Wnt/ β -catenin pathway: From the history of its discovery to clinical application. Therapeutic archive. 2016;88 (10):74–81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168874-81>
2. Древал А. В., Крюкова И. В., Барсуков И. А., Тевосян Л. Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). РМЖ. 2017;1:53–59. [A. V. Dreval, I. V. Krukova, I. A. Barsukov, L. Kh. Tevosjan. Ectostical effects of vitamin D (literature review). RMZ. 2017;1:53–59. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30743131>
3. Клинические рекомендации. Остеопороз. 2021. (24.04.2021). Утверждены Минздравом. [Clinical practice guidelines. Osteoporosis. 2021. (24.04.2021). Approved by Ministry of Health. (In Russ.)]. <https://diseases.medelement.com/disease/osteoporoz-кп-рф-2021/16662>
4. Иорданшвили А. К., Зуйкова М. А., Удалцова Н. А., Хромова Е. А., Присяжнюк О. В. Особенности индивидуальной гигиены полости рта в поддержании стоматологического здоровья при гингивите у лиц с сахарным диабетом 2-го типа. Российская стоматология. 2019;12 (1):9–13. [A. K. Iordanishvili, M. A. Zuykova, N. A. Udaltsova, E. A. Khromova, O. V. Prisyazhnyuk. Features personal oral hygiene in supporting dental health gingivitis in persons with type 2 diabetes. Russian Dentistry. 2019;12 (1):9–13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rossstomat2019120119>
5. Касьянова А. Н., Долбня С. В., Курьянинова В. А. Витамин D и его биологическая роль в организме. Вестник молодого ученого. 2016;1:6–13. [A. N. Kasjanova, S. V. Dolbnja, V. A. Kurjaninova. Vitamin D and its biological role in the body. Young Scientist Journal. 2016;1:6–13. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26320238>
6. Луценко А. С., Рожинская Л. Я., Торощова Н. В., Белая Ж. Е. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза. Профилактическая деятельность и ее законодательное и нормативное правовое обеспечение. Остеопороз и остеопатия. 2017;2 (20):69–75. [A. S. Lutsenko, L. Ya. Rozhinskaya, N. V. Torotsova, Zh. E. Belaya. Role and application of calcium and vitamin D medications for osteoporosis prophylaxis and treatment. Osteoporosis and Osteopathy. 2017;2 (20):69–75. (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo9523
7. Музыкин М. И., Иорданшвили А. К. Модель саногенеза постэкстракционной регенерации костной ткани челюстей. Экология человека. 2020;8:40–48. [M. I. Muzykin, A. K. Iordanishvili. Postextraction regeneration of jaw bone sanogenesis model. Human Ecology. 2020;8:40–48. (In Russ.)]. doi: 10.33396 / 1728-0869-2020-8-40-48
8. Нуруллина Г. М., Ахмадуллина Г. А. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования. Архив внутренней медицины. 2018;8 (2):100–110. [G. M. Nurullina, G. I. Akhmadullina. Bone remodeling in norm and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers. Archives of Internal Medicine. 2018;8 (2):100–110. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110>
9. 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
10. 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>
11. 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://www.elibrary.ru/item.asp?id=23940139>
12. Тимофеев Е. В., Белоусова Т. И., Вютрих Е. В. и др. Минеральная плотность костной ткани и лабораторные маркеры костного метаболизма у молодых мужчин с марфаноидной внешностью. Педиатр. 2017;8 (6):42–49. [E. V. Timofeev, T. I. Belousova, E. V. Vutrih et al. Bone mineral density and bone metabolic markers in laboratory in men with marfanoid habitus. Pediatrician. 2017;8 (6):42–49. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8642-49
13. Саблина С. Н., Еловикова 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>
14. Саблина С. Н., Еловикова Т. М., Григорьев С. С., Кошечев 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. Grigoriev, 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>
15. Саблина С. Н., Еловикова Т. М., Григорьев С. С., Дорохина К. Р. и др. 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. Grigoriev, K. R. Dorokhina et al. Use of nonsteroidal 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
16. Ушаков П. В., Герасимова Т. П. Механизмы тканевой деструкции при пародонтите. Стоматология. 2017;96 (4):63–66. [P. 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>
17. 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. Tseprov, E. L. Tseprov, A. L. Tseprov. Comorbidity: inflammatory periodontal diseases, osteoporosis, vitamin D deficiency (a review of the literature). Periodontology. 2016;4:5–9. (In Russ.)]. doi: 10.17116/stomat202110006129
18. Alarkawi D., Bluc D., Nguyen T. V., Eisman J. A., Center J. R. Contribution of lumbar spine BMD to fracture risk in individuals with T-score discordance // J Bone Miner Res. – 2016;31 (2):274–280. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2611>
19. Albandar J. M., Susin C., Hughes F. J. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations // J Clin Periodontol. – 2018;45 (20):S171-S189. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12947>
20. Afaf Zia, Hakim S., Khan A. U., Bey A., Ateeq H., Parveen S., Khalid S., Yusufi F. N. K. Bone markers and bone mineral density associates with periodontitis in females with poly-cystic ovarian syndrome // Journal of Bone and Mineral Metabolism. – 2022. <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01302-6>
21. Asif S., Ahmad B., Hamza S. A., Taib H., Kassim N. K., Zainuddin S. L. A. 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.
22. 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.
23. 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>
24. Bui F. Q., Almeida-da-Silva C. L. C., Huynh B., Trinh A., Liu J., Woodward J., Asadi H., Ojcius D. M. Association between periodontal pathogens and systemic disease // Biomed J. – 2019;42 (1):27–35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001
25. 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.
26. Hajishengallis G., Diaz P. I. Porphyromonas gingivalis: 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>
27. Hong S. J., Yang B. E., Yoo D. M., Kim S. J., Choi H. G., Byun S. H. Analysis of the relationship between periodontitis and osteoporosis/fractures: a cross-sectional study // BMC Oral Health. – 2021;21 (1):125. doi: 10.1186/s12903-021-01496-1
28. 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.
29. Chapple I. L. C., Bouchard P., Cagett 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

30. 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
31. 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
32. Qasim S. S. B., 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.
33. Hernandez-Viguera 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
34. 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.
35. Kassebaum N.J., Smith A. G. C., Bernabe E., Fleming T.D., Reynolds A.E., Vos T., Murray C.J. L., Marcenes W. Collaborators GBDOH: Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors // *J Dent Res.* – 2017;96 (4):380–387. doi: 10.1177/0022034517693566
36. 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.
37. 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.
38. 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
39. Mongkornkarn S., Suthasinekul R., Sritara C., Lertpimonchai A., Tamsailom S., Udomsak A. Significant association between skeletal bone mineral density and moderate to severe periodontitis in fair oral hygiene individuals // *J Investig Clin Dent.* – 2019;10 (4):e12441. doi: 10.1111/jicd. 12441.
40. Miralda I., Uriarte S.M. Periodontal Pathogens' strategies disarm neutrophils to promote dysregulated inflammation // *Molecular oral microbiology.* – 2021;36 (2):103–120. <https://doi.org/10.1111/omi. 12321>
41. Napeñas J.J., Brennan M.T., Elad S. Oral Manifestations of Systemic Diseases // *Dermatol. Clin.* – 2020;38 (4):495–505. doi: 10.1016/j. det. 2020.05.010
42. Olsen I., Yilmaz Ö. Subversion of inflammasome activity by *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis and associated systemic diseases // *J Oral Microbiol.* – 2016;8:30385. <http://dx.doi.org/10.3402/jom. v8.30385>.
43. Passos-Soares J.S., Vianna M.I. P., Gomes-Filho I.S., Cruz S.S., Barreto M.L., Adan L.F., Rosing C.K., Trindade S.C., Cerqueira E.M. M., Scannapieco F.A. Association between osteoporosis treatment and severe periodontitis in postmenopausal women // *Menopause.* – 2017;24 (7):789–795. doi: 10.1097/GME. 0000000000000830.
44. 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
45. 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.
46. 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):257–369. doi: 10.1111/odi. 13531
47. Turck D., Bresson J.L., Burlingame B., Dean T., Fairweather-Tait S., Heinonen M., Hirsch-Ernst K.I., Mangelsdorf I., McArdle H. J., Naska A. et al. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants // *EFSA J.* – 2018;16:110–118. doi: 10.2903/j. efsa. 2018.5365.
48. Uwitonze A.M., Murerere J., Ineza M.C., Harelimana E.I., Nsabimana U., Uwambaye P., Gatarayiha A., Haq A., Razaque M.S. Effects of vitamin D status on oral health // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2018;175:190–194. doi: 10.1016/j. jsmb. 2017.01.020.
49. 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
50. Yoon H. Kang, Francois Berthiaume. Periodontitis: Clinical Aspects, Pathophysiology, Experimental Approaches and Emerging Therapies // *Nano LIFE.* – 2021. <https://doi.org/10.1142/S1793984421300065>
51. 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
52. Wang Z.M., Luo J.Q., Xu L.Y. et al. Harnessing low-density lipoprotein receptor protein 6 (LRP) genetic variation and Wnt signaling for innovative diagnostics in complex diseases // *Pharmacogenomics J.* – 2018;18:351–358. <https://doi.org/10.1038/tpj. 2017.28>
53. 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>