

Роль гормональных дисфункций в развитии болезней пародонта

*Днепровский государственный медицинский университет
Кафедра стоматологии ФПО*

Изучение механизмов патогенеза заболеваний пародонта продолжает оставаться актуальной проблемой современной стоматологии. Это связано с высоким уровнем воспалительных и дистрофически-воспалительных форм заболевания среди населения разных популяций, развитием прогрессирующего течения у лиц с сочетанной системной патологией [2,5,6,16].

Нарушение целого ряда регуляционных механизмов, а именно: иммунного и эндокринного баланса, микроциркуляции, обменных и метаболических процессов, по мнению ряда исследователей [4, 9, 18,19, 28] создают предпосылки для формирования и дальнейшего развития воспалительно – деструктивного процесса в пародонтальных тканях.

Доказано, что гормональная дисфункция играет ведущую роль в патофизиологии системных изменений и влечет за собой взаимо отягощающие патологические состояния [10, 31,40].

Клинические и экспериментальные исследования указывают, что у лиц, страдающих сахарным диабетом (СД) в большинстве случаев присутствует стоматологическая патология [1, 24,27].

По оценке Международной Федерации сахарного диабета, среди взрослого населения СД в настоящее время страдает около 380 млн человек. В последние годы отмечается рост его распространенности и заболеваемости, особенно в развитых странах, где на долю данного заболевания приходится до 6% населения. Эта цифра имеет устойчивую тенденцию к увеличению, что в первую очередь проявляется в возрастных группах старше 40 лет. Каждые 10-15 лет количество пациентов с сахарным диабетом удваивается [26]. Данное заболевание характеризуется нарушением всех видов обмена веществ и генерализованным поражением мелких сосудов, микроangiопатией.

Выполненные клинико-стоматоскопические исследования [20] показали, что у больных СД чаще встречаются заболевания пародонта – 94%. В большинстве случаев встречаются воспалительные формы поражения тканей пародонта –86%. Рентгеноденситометрические исследования, проведенные у лиц с СД, выявили низкую минеральную плотность костной ткани нижней челюсти. Особенно выраженные изменения отмечались в области альвеолярного отростка нижней челюсти. При этом указывается на достоверную зависимость между снижением минеральной плотности костной ткани челюсти и длительностью СД.

В патогенезе развития заболеваний пародонта у больных СД доказана роль ангиопатии. Поскольку пародонтоз характеризуется различными

сосудистыми расстройствами, во многом похожими на диабетическую ангиопатию, доказать наличие последней при пародонтите непросто. Отправной точкой диабетических микроангиопатий является нарушение углеводного обмена, а также нарушение метаболизма гликозамина, что определяет функциональную и структурную целостность базовой сосудистой мембранны [14,34].

Современные данные свидетельствуют, что у детей с СД заболевания пародонта встречаются в 2-3 раза чаще, чем у взрослых. Проведены исследования Хоменко Л.А. и др. (2008) продемонстрировали высокую распространенность гингивита (около 70%) среди данного контингента детей. У детей 3-17 лет СД I типа наблюдается нарушение костного метаболизма, минерализации костной ткани, патологических процессов в пародонте. Наиболее существенные отличия этих нарушений по сравнению со здоровыми детьми наблюдали в раннем дошкольном возрасте (3-6 лет) [27].

Проведенные фундаментальные исследования показывают, что метаболические расстройства и степень их активности у больных СД 2 типа имеют причинно-следственную связь с возникновением и развитием дистрофически-воспалительных заболеваний пародонта [8,17]. Становление различных форм заболеваний пародонта у пациентов, страдающих СД 2-го типа, определяется комплексом патологических состояний, временем их возникновения и степенью выраженности. При обследовании больных с субкомпенсированной формой СД 2-го типа в большинстве случаев регистрировали неактивное течение генерализованного пародонтита. Характерной особенностью метаболического обмена у данной группы больных являлось сочетание нарушения как липидного, так и углеводного обмена. У лиц с декомпенсированной формой СД 2 типа метаболические нарушения стали причиной возникновения прогрессирующего воспалительно-деструктивного процесса в пародонте. У большинства больных выявляли быстропрогрессирующий пародонтит с более агрессивным течением патологического процесса в пародонте. Отмечено, что пародонтит встречается с одинаковой частотой как при СД 1 типа, так и при 2 типа, причем более трудные его проявления характерны для СД 2 типа – средней тяжести 31,3%, тяжелая степень – 50%. Вес клинических проявлений поражения тканей пародонта соответствует глубине метаболических нарушений. Если при легкой и средней степени тяжести пародонтита СД 1 типа на первый план выступают активация свободного радикального окисления (ВРО) – липидов на фоне умеренного нарушения липидного обмена, то при СД 2 типа – нарушение липидного обмена над активацией процессов ВРО – липидов. Эти различия сглаживаются при тяжелых проявлениях пародонта у больных СД 1 типа и СД 2 типа [3].

Особое значение придается гормонозависимым изменениям в иммунной системе. Так, при СД выявлено нарушение иммунного ответа, в результате чего снижается функциональная активность нейтрофилов и возникает гиперреактивный моноцитарный ответ, в результате которого возникает поражение пародонта [13].

При изучении показателей цитокинового профиля в эпителии полости рта детей с СД 1-го типа с учетом имеющихся метаболических нарушений был установлен дисбаланс в системе цитокиновой регуляции у детей [17]. На основании молекулярно-генетического исследования относительного уровня мРНК провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , противовоспалительного ИЛ-10 в эпителии полости рта детей установлено, что на фоне СД существенно увеличены относительные уровни мРНК ИЛ-1 β и ИЛ-17А и низкий уровень экспрессии мРНК ИЛ-10. Исследования в генах IL1B, IL4 и IL6 продемонстрировали взаимосвязь с сопутствующим пародонтитом и СД 2 типа, увеличивая данные об общем генетическом компоненте между этими заболеваниями и способствуя пониманию их общих патогенных механизмов [35].

У больных СД 2 типа установлена достоверная связь между показателями иммунной активации цитокинами и клиническими проявлениями заболевания. В период латентного течения заболевания имеют место иммунные дисфункции, характеризующиеся умеренным уровнем гиперпродукции и концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. На фоне прогрессирующего течения установлено существенное повышение уровня продукции ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α и снижение концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10 в сыворотке крови [8].

Установлено, что при СД восприимчивость и тяжесть заболеваний пародонта осложняется, причем влияние на процесс заболевания обратно пропорционально уровню гликемии. Экспериментальные исследования дают основания полагать, что СД 1 типа и СД 2 типа усиливают воспалительные явления в тканях пародонта, ухудшают образование новых костей и усиливают экспрессию RANKL (Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG – ключевое звено гомеостаза костной ткани и остеолиз) в ответ на бактериальную реакцию. Высокий уровень глюкозы, активных форм кислорода и конечных продуктов гликации выявляются в пародонте больных сахарным диабетом и приводят к усилению экспрессии воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин-1. Кроме того, исследования на животных позволяют предположить, что в тканях пародонта имеется несколько типов клеток, пораженных диабетом, включая лейкоциты, сосудистые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, фибробласты связок пародонта, остеобlastы и остеоциты [37]. Пациенты с СД 2 типа имеют высокий риск быстрого развития хронического пародонтита (ХП). Актуальное присутствие, большое количество и бактерицидное действие иммунных клеток вызывает усиленное воспаление, вызванное антигеном, способствующим развитию обоих заболеваний [38].

Доказано, что стероидные половые гормоны, такие как эстроген и эстрадиол, влияют на минеральный обмен в костной ткани. Среди других гормонов, ответственных за обмен веществ в костной ткани – прогестерон, тестостерон, андростендион [41]. Среди перечисленных гормонов эстрогены, прогестерон и тестостерон в большей степени связаны с механизмом патогенеза болезней пародонта [33,44].

Об эндокринной зависимости продуктивных форм воспаления в пародонте во время беременности свидетельствуют исследования Борисенко А.В., Шекера О.А. (2008). Так, у обследованных беременных женщин с акушерской патологией, протекавшей на фоне нарушения гормонального фона, а именно при повышении уровня эстрогенов в организме беременной на фоне прогестероновой недостаточности, при цитологическом исследовании содержания десенных и пародонтальных карманов наблюдали воспалительный мазок.

В настоящее время установлена прямая связь между естественным понижением функции яичников и изменениями в организме женщины. При угасании эндокринной функции яичников замедляется процесс остеогенеза в организме, в том числе и в пародонте [21], снижение уровня эстрогенов способствует активному прогрессированию деструкции костной ткани [11].

Существенные изменения в тканях пародонта отмечаются у женщин в климактерическом периоде. Снижение уровня эстрогенов ведет к угнетению функции остеобластов, повышению чувствительности рецепторов костной ткани к остеорезорбтивному действию паратиреоидного гормона.

Дефицит эстрогенов, характерный для климактерического периода, приводит к ускорению процессов ремоделирования костей, возникновению дисбаланса между резорбцией и формированием костной ткани, ускорению потери костной массы, развитию остеопороза и его осложнений, что повышает риск возникновения поражения пародонта [22].

В исследованиях Богдан А.С. (1999) доказано, что у женщин в менопаузе, генерализованный пародонтит имел хроническое течение с выраженным атрофическими изменениями и ухудшением показателей структурно-функционального состояния пародонта. Для начальной фазы менопаузы характерен дефицит эстрогенов и усилением резорбции костной тканей. Одной из характеристик этих нарушений в ранней менопаузе у женщин является изменение биомаркеров гормональных нарушений и эндотелиальной дисфункции в системном кровотоке и нарушение баланса и противовоспалительных цитокинов в ясеневой жидкости. Установлено, что высокая концентрация межклеточных медиаторов воспаления в ясеневой жидкости у больных с воспалительными заболеваниями пародонта является причиной возникновения пародонтального кармана, дистрофии костной ткани альвеолярного отростка, изменения состава и свойств ротовой жидкости. Изменения гормональной регуляции у женщин в менопаузе влияют на уменьшение уровня эстрадиола, повышение показателей эндотелиального фактора роста сосудов и эндотелина -1, что затрудняет течение заболеваний пародонта. Кроме участия в регуляции сосудистого тонуса, эндотелины участвуют в костном ремоделировании. По мнению авторов, повышение плотности эпителиоцитов десен, иммуноположительных к эндотелину -1 может быть диагностическим критерием тяжести патологии пародонта, а рост концентрации провоспалительных цитокинов (MCP-1 и IL-8) в ясеневой жидкости у женщин в менопаузе есть результат нарушения микроциркуляции и неадекватного иммунного ответа на микрофлору [21].

Исследования проведены Белоклицкой Г.Ф. и Погребняк Г.В. (2004) по изучению структуры заболеваний пародонта у женщин при дефиците эстрогенов, сопровождающем физиологическую и хирургическую менопаузу, осложненную посткастрационным синдромом, установило наличие прямой связи между эстрогенной насыщенностью ротовой жидкости и состоянием тканей пародонта. У женщин репродуктивного возраста рентгенологических изменений структуры костной челюсти обнаружено не было. У обследованных женщин в период хирургической менопаузы, осложненной посткастрационным синдромом, отмечали насыщенность ротовой жидкости эстрогенами и диагностирован в большинстве случаев генерализованный пародонтит различной степени тяжести.

Дефицит эстрогена в постменопаузе является известными факторами риска различных заболеваний, включая костные ткани [45]. Оценки состояния костной ткани альвеолярных отростков челюстей у женщин в постменопаузальном периоде на фоне применения антикоагулянтов и β-адреноблокаторов выявил венозный застой и пролиферацию в тканях пародонта, что по мнению авторов [11], обуславливает выраженное уменьшение плотности всего скелета и челюстей. нарушение синтеза остеокальцина – белка, вокруг которого кристаллизуется кальций. Исследование изменения уровней циркулирующих веществ двух матриксных металлопротеиназ, MMP - 2 и MMP - 9 в постменопаузе, связывают с местной и системной потерей костной массы, а прогрессирование пародонтита с потерей плотности альвеолярной кости и ее высоты [43].

Согласно исследованиям, проведенным у женщин, принимающих гормональные контрацептивы с целью планирования беременности, отмечали значительный уровень воспалительных и дистрофически-воспалительных заболеваний пародонта. Авторы констатируют увеличение глубины пародонтальных карманов, нарушение целостности эпителиального прикрепления, повышение уровня десенного индекса (GI) уже через полгода после приема оральных контрацептивов [5,42].

По данным ВОЗ, заболевание щитовидной железы занимает второе место после сахарного диабета. Численными исследованиями установлено отягчающее влияние заболеваний щитовидной железы на распространенность и течение болезней пародонта. Актуальность этих патологических состояний обусловливают интерес к изучению их сочетания с целью выявления особенностей, а также необходимость разработки новых современных стратегий врачебной помощи [10, 20, 30].

Оценка пародонтального комплекса у детей, страдающих диффузным нетоксичным зобом, выявила значительно хуже показателей состояния тканей пародонта, имеющих тенденцию к прогрессированию с возрастом [7].

Многие авторы к факторам риска возникновения и дальнейшего прогрессирования заболеваний пародонта относят гипотериоз. Об этом свидетельствуют данные, о более высокой распространенности и интенсивности заболеваний пародонта при гипотиреозе, чем в популяции [39].

Болезни пародонта у пациентов с длительностью первичного гипотиреоза от 1 до 5 лет регистрировали в около 80 % случаев, при продолжительности сопутствующей патологии более 5 лет количество лиц с дистрофически воспалительными формами заболеваний пародонта достигало около 90 %. С возрастом наблюдалось быстрое прогрессирование патологического процесса в пародонте[25].

По данным Шнейдера О.Л. (2008) пародонтит на фоне первичного гипотириоза характеризуется длительным латентным течением с выраженным клиническими проявлениями в виде рецессии десен и выраженной потерей клинического прикрепления. Автор отмечает, что в пародонтальных карманах у данного контингента больных выявляются *Porphyromonas gingivalis*; *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; *Treponema denticola*; *Bacteroides forsythus*; *Prevotella intermedia*. При цитологическом исследовании наблюдается умеренная лейкоцитарная инфильтрация без выявления иммунокомпетентных клеток.

Якубова И.И. и др. (2008) указывают, что нарушения функции паразитовидных желез, которые вызывают изменения тонуса вегетативной нервной системы и сосудистой системы, в деснах, формируют нарушение обмена кальция, гиповитаминоз С, А, Е и играют определенную роль в развитии заболеваний пародонта во время беременности.

Зубачик В.М. и др. (2011) в экспериментальном исследовании, посвященном изучению особенностей возникновения, течения, лечения и профилактики пародонтита на фоне первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), указывают на гиперактивацию гормонов ПЩЖ, что способствует выделению остеокластами белокдеструктивных протеаз, в частности костной эластазии . Нарушение процесса минерального обмена в ткани челюсти находит свое проявление и в потере ее основных минеральных компонентов – кальция и фосфора, а разбалансирование физиологической антиоксидантной системы проявлялось в увеличенных продуктах пероксидации-малонового диальдегида и снижении активности каталазы.

Выводы. Обзор отечественных и зарубежных научных публикаций дает основания утверждать о негативном влиянии нарушений функции эндокринных желез на течение патологического процесса в пародонте. Несмотря на обилие исследований, механизмы воздействия гормонов на костный метаболизм тканей пародонта изучены не полностью. Определение и коррекция гормонального фона позволяют установить диагностические и прогностические критерии тяжести поражения пародонта при функциональных изменениях эндокринной системы, а также, способствовать разработке комплексного междисциплинарного подхода индивидуальной тактики лечения для каждой группы больных.

Література:

1.Бабеня Г.О. Частота выявления на амбулаторном стоматологическом приёме патологических изменений в полости рта у больных с соматическими

заболеваниями /Г.О.Бабеня, Н.Б. Дмитрієва, Т.І. Димчева// Вісник стоматології.-2012.-№1. – С. 25-27.

2. Белоклицкая Г.Ф. Новий протокол диспансеризації осіб молодого віку (18–25 років) із захворюваннями тканин пародонта, заснований на молекулярно-генетичному профілі /Г. Ф. Белоклицкая, К. О. Горголь //Сучасна стоматологія -2020.-№1

3.Бобирьова Л.Є. Особливості клінічного перебігу пародонтиту у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів/Л.Є. Бобирьова, Л.О. Сухачова, О.О. Сухачов/ Матеріали III (Х) з'їзду Асоціації стоматологів України, Полтава, «Дивосвіт» 2008.-127 -128с.

4.Борисенко А.В. Цитологічне дослідження вмісту ясенних та пародонтальних кашень у вагітних із захворюванням пародонту/А.В. Борисенко, О.О. Шекера // Матеріали III (Х) з'їзду Асоціації стоматологів України, Полтава, «Дивосвіт» 2008.-496с.

5.Борисенко А.В. Стан тканин пародонту в жінок, які приймають оральні контрацептиви/ А.В. Борисенко, Т.В. Ватахна//Сучасна стоматологія.-2018.-№ 2.-С.34-35.

6. Глазунов О.А. Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань у робітників гірничорудної промисловості: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22 / Глазунов Олег Анатолійович ; Держ. установа "Ін-т стоматології Нац. акад. мед. наук України". - О., 2013. - 32 с.

7.Годованець О.І. Особливості становлення зубощелепної системи у дітей із дифузним нетоксичним зобом/ О.І.Годованець, М.М. Рожко//Вісник проблем біології і медицини- 2015.- випуск -2.-том 2.-С.37-39.

8.Гудар'ян О.О. Обґрунтування диференційованих методів лікування генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті 2 типу: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.22 / О. О. Гудар'ян ; Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця. — К., 2010. — 35 с.

9. Гудар'ян О.О. Лікування агресивного (швидко прогресуючого) генералізованого пародонтиту з використанням системної ензимотерапії в комбінації з остеоіндуктивними засобами/ О.О. Гудар'ян, І.С. Мащенко, Т.О. Кучеренко//Медичні перспективи.-2020/ Том XXV . - №3.-С.144-152.

10.Дедов И.И. Персонализированная эндокринология в клинических примерах /И.И. Дедов//Под редакцией академика Дедова И.И. ГЭОТАР Медиа, 2018. - 328с.

11.Демчина Г.Р., М.О. Шимановський, Оцінка стану кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп у жінок в постменопаузальному періоді на тлі антикоагулянтів та β –адреноблокаторів за даними ортопантомограм /Г.Р. Демчина, М.О.Шиманський//Українські медичні вісті, Київ – 2013.- том 10.- С.258-259.

12.Зубачик В.М. Експериментальне обґрунтування лікувально-профілактичних заходів при пародонтиті на тлі гіперпаратиреозу// В.М. Зубачик, Л.Ю. Мінько, І.П. Патерега// український стоматологічний альманах.- 2011.-№6.-С.26 -31

13. Ковалевский А.М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (Часть II) / А.М.Ковалевский В.А.Ковалевский // Институт стоматологии.-2018.-№1.-С.88-91.
- 14.Ковальов Є.В. Корекція мікроциркуляторних порушень у яснах хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету/ О.В. Ковальов, З.Ю. Назаренко// Український стоматологічний альманах, 2008.-№5.- С.56.
- 15.Колесник К.А. Влияние комплексной терапии сопровождения ортодонтического лечения детей с диффузным нетоксическим зобом на состояние костного метаболизма и тканей пародонта/К.А. Колесник, Э.М. Деньга// Современная стоматология.-2013.-№2.-С.72.-75.
- 16.Копецкий И.С. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний/ И.С. Копецкий, Л.В. Побожьева, Ю.В. Шевелюк//Лечебное дело, 2019.-№2.-С.7-12.
- 17.Котельбан А.В. Особливості експресії мРНК ІЛ-1 β , ІЛ-17А та ІЛ-10 епітелію ротової порожнини дітей, хворих на цукровий діабет / А.В. Котельбан, О.І. Годованець О.І., та ін. //Міжнародний ендокринологічний журнал.-2017.- том 13.- № 1.-С. 56-60.
18. Мащенко И.С. Микробиологические и иммунологические критерии диагностики начальной степени генерализованного пародонтита на стадии дорентгенологического проявления/ И.С. Мащенко, В.И. Струк, Н.В. Ватаманюк // Медичні перспективи .-2016.- № 4.-С.91-97.
- 19.Нариси практичної пародонтології /Під ред. проф. М.Ю. Антоненко// Довідник лікаря «Стоматолог» - 2-ге видання. –К.: ТОВ Бібліотека «Здоров'я України», 2017.-348с.
- 20.Нигматов Р.Н. Состояние костной ткани пародонта у больных с заболеваниями внутренних органов/Р.Г. Нигматов, Н. Юлдашева, Н.Р. Нигматова// вісник стоматології.- 2008.-№2.-С.58-62.
- 21.Островская Л.Ю. Влияние изменения гормональной регуляции у женщин в периоде репродуктивного старения на состояние тканей пародонта/ Л.Ю. Островская, Н.Б. Захарова и др. / Клиническая геронтология.-2016.-№ 1-2.- С. 59-63.
- 22.Поворознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. Киев: Книгаплюс. 2004. 446 с.
23. Романенко И.Г. Особенности клинического течения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с аутоиммунным гипо- и гипертиреозом/И.Г. Романенко, Е.А. Кекаш// Пародонтология.-2017.-№4.-С.68
24. Рединова Т.Л., Частота диагностики различных состояний тканей пародонта на приеме стоматолога-терапевта и факторы риска пародонтита /Т.Л., Рединова, Т.Н. Вершинина, А.Л. Булавина // Тихоокеанский медицинский журнал.- 2020.- №2.-С.61-63
25. Репецька О.М. Поширеність та інтенсивність захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку на тлі первинного гіпотиреозу/ О. М. Репецька, М. М. Рожко та ін./Сучасна стоматологія.-2020.-№1.

26. Сахарный диабет / А.Л. Вёрткин.: руководство для практических врачей.- Эксмо; Москва.- 2015.-77с.
27. Скиба А.В. Состояние костного метаболизма и стоматологический статус у детей с сахарным диабетом I типа/ А.В. Скиба, О.В. Деньга//Современная стоматология.-2015.-№4.-С.45-47.
28. Фесенко В.І. Клініко-імунологічний статус хворих на генералізований пародонтит на тлі хронічного вірусного гепатиту В/В.І. Фесенко, С.В. Швець// Український стоматологічний альманах.-2016.- №4.- С.28-32.
29. Шнейдер О. Л. Клинико-лабораторное обоснование комплексного лечения пародонтита у больных первичным гипотиреозом: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.21 /Шнейдер О. Л. - Екатеринбург, 2008. - С.24.
- 30.Щерба В.В. Роль дисфункції щитоподібної залози у патогенезі генералізованого пародонтиту (огляд літератури) /В. В. Щерба, М. М. Корда// Клінічна стоматологія. 2018. № 1.-С.60-71.
- 31.Эндокринология. / Под редакцией академика И.И. Дедов, академика Г.А. Мельниченко // Национальное руководство. Краткое издание: «ГЕОТАР – Медиа», 2-е издание переработано и дополнено.-2020.- – 832с.
- 32.Якубова І.І. Обґрунтування тактики лікаря-стоматолога в I триместрі вагітності. Ч.І. (Огляд літератури)/І.І. Якубова, О.В. Крижалко, В.І. Лобаненко// Український стоматологічний альманах.- 2008.-№2.-С.38-45.
- 33.Янушевич О.О. Роль половых гормонов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита (обзор литературы) / О.О. Янушевич, О.Н. Сырбу // Российская Стоматология.- 2014.-№1.-С.. 3-7
- 34.Biloklytska G. Marketing research on dietary supplements for periodontitis in patient diabetes G. Biloklytska, S. Viala, A. Koval // Annals of Dental Specialty Vol. 8; Issue 2. Apr – Jun 2020
- 35.Cirelli Th. Genetic polymorphisms in the *Interleukins IL1B, IL4, and IL6* are associated with concomitant periodontitis and type 2 diabetes mellitus in Brazilian patients /Thamiris Cirelli, Rafael Nepomuceno, Ana Cláudia S. Rios et al./ Journal of Periodontal Research, 09 July 2020.-p.918-930.
- 36.Gudaryan A. Complex treatment of generalized periodontitis at the patients with diabetes mellitus type 2 and prevention of postoperative complications/A Gudaryan, S Shandyba, I Samoylenko// Danish Scientific Journal, 2019.-Vol. 7.-P. 39-44.
- 37.Graves Dana T. The impact of diabetes on periodontal diseases/Dana T. Graves, Zhenjiang Ding, Yingming Yang //Periodontol 2000.-2020 Feb;82(1):214
- 38.Herrmann, Jens Martin Refractory neutrophil activation in type 2 diabetics with chronic periodontitis /Herrmann, Jens Martin; Sonnenschein, Sarah Kirsten; et al. // Journal of Periodontal Research, Vol. 55, Number 2, 1 April 2020, pp. 315-323(9)
39. Kadhim Jawad Hanau CPITN in Iraqi Females with Thyroid Dysfunction Kadhim Jawad Hanau, Enas Razzoqi Naoom, Hussain Owaid Mahammed // MDJ; 2012, 9(1):99-106
40. Liccardo D. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease /Daniela Liccardo, Alessandro Cannavo , Gianrico Spagnuolo // International Journal of Molecular Sciences, Mar 2020;20(6):1414.

41. *Orwoll E.S.* Sex steroids, periodontal health, and tooth loss in older men /*Orwoll E.S., Chan B.K., Lambert L.C. et al.*//J Dent Res 2009 periodontitis. Dent Update 2013; 88: 8: 704—708.
42. Seck-Diallo A. Periodontal status in a sample of Senegalese women using hormonal contraception/ *Seck-Diallo A., Cissé M.L., Benoist H.M., Diouf A., et al.*// Odontostomatol Trop. – 2008 – Vol. 31 – №121 – P.36–42..
43. Thompson David M. Loss of alveolar bone density in postmenopausal, osteopenic women is associated with circulating levels of gelatinases/*Thompson David M., Hsi-Ming Lee, Stoner Julie A.* //Journal of Periodontal Research, Volume 54, Number 5, 1 October 2019, pp. 525-532(8)
44. *Weiss E.I.* Involvement of autoimmunity in the pathogenesis of aggressive periodontitis. / *E.I., Weiss., A.Nissim* //J Dent Res 2010; 89: 12: 1389—1394.];
45. Zhang XI Bis-enoxacin blocks alveolar bone resorption in rats with ovariectomy-induced osteoporosis /*XI Zhang, XU Xinchen, Liu Xuqiang, et al.* // Molecular medicine reports, 2018,17: 3232-3238,