

УДК 612.017.1:612.313.3:616.314.18-002.4-06:616.379-008.64]-092.9
DOI 10.11603/2311-9624.2020.4.11722

© О. Ю. Баліцька, Ю. І. Бондаренко, Г. Г. Габор

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
e-mail: kindratska@tdmu.edu.ua

Особливості змін факторів гуморальної ланки адаптивного імунітету та цитокінового статусу в ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит із цукровим діабетом 2 типу

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:
10.11.2020 р.

Ключові слова: хронічний пародонтит; цукровий діабет 2 типу; ротова рідина; гуморальний імунітет.

АНОТАЦІЯ

Резюме. Сучасні погляди на проблему коморбідності хронічного пародонтиту показали взаємозв'язок між запальними та дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта і соматичною патологією, у тому числі й ендокринними захворюваннями. При цьому ступінь ураження пародонта виявляється тим більше, чим тяжчим і тривалішим є перебіг соматичної патології, що обґрунтовує необхідність детальнішого вивчення механізмів впливу коморбідних станів на перебіг пародонтиту.

Мета дослідження – проаналізувати характер змін гуморального імунітету й концентрації цитокінів у ротовій рідині хворих на коморбідний перебіг хронічного пародонтиту із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали і методи. Проведено обстеження 20 практично здорових осіб (контрольна група), 36 хворих із клінічно встановленим діагнозом цукрового діабету (ЦД) 2 типу, 32 пацієнтів із підтвердженим діагнозом хронічного пародонтиту (ХП) і 32 хворих із поєднаним ЦД і ХП. Вміст основних класів імуноглобулінів у ротовій рідині sIgA й IgG встановлювали за G. Manchini, рівень цитокінів імуноферментним методом на апараті «Stat Fax Plus» відповідно до протоколу виробника.

Результати досліджень та їх обговорення. У ротовій рідині встановлено вірогідне зниження рівня sIgA, зокрема у другій групі в 1,27 раза, третій – в 4,98 раза і четвертій – в 7,48 раза; рівень IgG був вірогідно вищий у другій групі – в 1,62 раза відповідно, у третій – в 2,29 раза і у четвертій – у 3,35 раза відповідно контрольних значень ($p < 0,01$). Найвищі значення місцевих прозапальних цитокінів зафіксовані у пацієнтів із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХП, тоді як найнижчі показники – у хворих на ЦД 2 типу. Концентрація протизапального IL4 статистично значимо зменшувалася у другій групі – на 20,4 %, у третій – на 44,2 % і в четвертій – на 57,9 % стосовно контролю ($p < 0,05$).

Висновки. При хронічному пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу вірогідних змін зазнають локальна гуморальна ланка імунної системи й місцевий цитокіновий статус.

Вступ. За результатами епідеміологічних досліджень, від захворювань тканин пародонта у світі страждає понад 95 % населення старше 45 років, а серед осіб у віці 31–44 роки – поширення хвороб пародонта складає понад 75 % [1]. Фахівці зазначають, що лише в 12 % населення наявний здоровий пародонт,

у 53 % – початкові запальні зміни, в 23 % – початкові дистрофічно-запальні зміни та у 12 % є ураження тяжчого ступеня, хоча запальні та дистрофічно-запальні процеси у тканинах пародонта сьогодні дуже часто виявляють в осіб 25–34 роки (38 і 23 % відповідно) [2, 3]. Серед хвороб тканин пародонта 90 % випадків

складають запальні та дистрофічно-запальні захворювання – гінгівіт і пародонтит. Пародонтит – це одне із найпоширеніших захворювань ротової порожнини [4].

R. C. Page та J. D. Vesik виділили ряд факторів ризику розвитку і прогресування ГП, зокрема цукровий діабет, тютюнокуріння, низька індивідуальна гігієна і специфічна мікрофлора ротової порожнини, стреси, расові та гендерні особливості [5]. Сучасні погляди на цю проблему дозволили розширити цей список. Багато дослідників довели, що існує взаємозв'язок між запальними та дистрофічно-запальними захворюваннями тканин пародонта і соматичною патологією: кардіоваскулярними хворобами, атеросклерозом, ендокринними захворюваннями, патологією шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів, опорно-рухової та сечовидільної систем, а також із наявністю генетичної схильності [6–8]. При цьому ступінь ураження пародонта виявляється тим більше, чим тяжчим і тривалішим є перебіг соматичної патології [9, 10]. Від хвороб пародонта страждає близько 98 % населення України, при цьому більше ніж у половини обстежених (57 %) виявляють супутні захворювання [11], що обґрунтовує необхідність детальнішого вивчення механізмів впливу коморбідних станів на перебіг ХП.

У даний час велику увагу дослідники приділяють розумінню впливу запальних цитокінів, що є основною частиною хронічного запалення ротової порожнини [12]. Запалення, спровоковане бактеріальною мікрофлорою, стимулює вироблення вторинних медіаторів, які посилюють запальну реакцію. При запаленні пародонта клітини, волокна й основна речовина пульпи і пародонта втягуються в запальний процес. Хронізація запального процесу супроводжується розвитком дисбалансу клітинних і гуморальних реакцій організму, процесів фагоцитозу, дисфункцією імункомпетентних клітин [13–16].

Метою дослідження було проаналізувати характер змін гуморального імунітету й концентрації цитокінів у ротовій рідині хворих із коморбідним перебігом хронічного пародонтиту із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали і методи. Проведено обстеження 68 хворих із клінічно встановленим діагнозом цукрового діабету (ЦД) 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічних й терапевтичних відділеннях лікарень м. Тернополя, а також 32 пацієнтів із під-

твердженим хронічним пародонтитом (ХП). Встановлення діагнозу захворювань тканин пародонта проводили на основі даних анамнезу, клінічного обстеження, за допомогою визначення гігієнічних і пародонтальних індексів, рентгенологічного дослідження, відповідно до класифікації захворювань пародонта М. Ф. Данилевського (2000) [17]. Осіб, які були включені в дослідження, поділили на 4 групи: перша (контрольна) – 20 осіб із клінічно здоровим пародонтом, без вираженої загальносоматичної патології, друга – 36 пацієнтів із ЦД 2 типу, третя – 32 хворих на ХП і четверта група – 32 пацієнтів із ЦД 2 типу і ХП.

Змішану нестимульовану ротову рідину збирали зранку натще у пробірки протягом 5 хв після попереднього полоскання ротової порожнини. Зберігали при -20°C до проведення аналізів, а перед дослідженням розморожували при кімнатній температурі й центрифугували протягом 15 хв при 3,5 тис. об./хв. Вміст основних класів імуноглобулінів sIgA й IgG у ротовій рідині встановлювали методом радіальної імунодифузії у гелі з використанням моноспецифічних антисироваток за G. Manchini (1965) [18]. Для визначення рівня цитокінів (фактора некрозу пухлин – альфа (TNF α) й інтерлейкінів 1 β , 6, 4 й 10 (IL1 β , IL6, IL4)) у ротовій рідині використовували імуноферментний аналіз (набір реактивів фірми «Bio Source Europe S.A.», Бельгія). Абсорбцію проб вимірювали на апараті «Stat Fax Plus» відповідно до протоколу виробника.

Числові дані проведених обстежень опрацьовано статистично, використовуючи програму Statistica 8 (StatSoft, США). Для перевірки на відповідність вибірок даних нормальному закону розподілу було застосовано розрахунок критерію Шапіро – Уїлка. У зв'язку з відсутністю відповідності даних нормальному розподілу на рівні значимості $p < 0,05$ обчислювали середньовибіркові характеристики: медіану (Me), першу і третю квартилі (Q25–Q75). Рівень статистичної значущості відмінностей вибірок оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими при досягнутому рівні $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. При дослідженні системи місцевого імунітету ротової порожнини важливим є визначення секреторного IgA (sIgA), який виробляється місцево лімфоїдними клітинами, розташованими субепітеліально у слизових оболонках.

Встановлено вірогідне зниження рівня sIgA, зокрема, у другій групі в 1,27 раза, третій – у 4,98 раза і четвертій – в 7,48 раза стосовно даних контрольної групи ($p < 0,01$). Варто відмітити, що найнижчі значення sIgA зафіксовано в четвертій групі, які вірогідно відрізнялися від даних другої (на 490,0 %) і третьої (на 50,0 %) груп. Рівень IgG був вірогідно вищий у другій

групі – в 1,62 раза відповідно, у третій – в 2,29 раза і у четвертій – у 3,35 раза, відповідно контрольних значень ($p < 0,01$). Варто відмітити, що найвищі значення IgG в ротовій рідині зафіксовано в четвертій групі, які вірогідно відрізнялися від даних другої (на 105,7 %) і третьої (на 46,2 %) груп (табл. 1).

Таблиця 1. Показники гуморального імунітету ротової рідини хворих на хронічний пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу, Ме [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	перша (контрольна) (n=20)	друга (ЦД, 2 тип) (n=36)	третья (ХП) (n=32)	четверта (ЦД+ХП) (n=32)
sIgA, г/л	1,50 [1,41;1,59]	1,18* [1,11;1,22]	0,30* [0,29;0,35]	0,20*^# [0,17;0,22]
IgG, г/л	1,62 [1,57;1,67]	2,63* [2,58;2,69]	3,70* [3,48;3,92]	5,41*^# [5,36;5,51]

Примітки: 1) * – достовірні відмінності порівняно з контролем, $p < 0,01$;

2) ^ – достовірні відмінності між другою і четвертою групами, $p < 0,01$;

3) # – достовірні відмінності між третьою і четвертою групами, $p < 0,01$.

Як свідчать результати досліджень, наведені в таблиці 1, гуморальна ланка імунної системи в ротовій рідині зазнавала різних змін при ХП і ЦД 2 типу. Найменші зміни виявлено при ЦД 2 типу, тоді як найбільші при поєднанні досліджуваних патологій. Отримані дані дозволяють припустити, що глибина змін показників локальної гуморальної ланки імунної системи при ХП на тлі ЦД 2 типу пов'язана, насамперед, з локальною відповіддю організму на пародонтопатогенну мікрофлору на тлі системної хронічної гіперглікемії.

Дослідження цитокінів у ротовій рідині має важливе діагностичне значення, оскільки встановлено, що підвищений локальний рівень прозапальних цитокінів IL1 β та TNF α виступає основним компонентом будь-якого резорбтивного і запального процесу в м'яких і кісткових структурах [19]. Аналіз змін про- і протизапальних цитокінів у ротовій рідині дослідних груп свідчить про порушення імунорегуляторних механізмів у тканинах ротової порожнини. Так, концентрація TNF α у другій групі статистично значимо перевищувала в 1,3 раза, у третій – в 2,0 раза і у четвертій – в 2,4 раза дані контрольної групи ($p < 0,05$). Зміна концентрації IL1 β мала схожу динаміку. Так, рівень IL1 β у другій групі статистично значимо перевищував у 1,5 раза, в третій – в 2,4 раза і у четвертій – у 4,2 раза порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,05$). Зміни концентрації IL6 характеризувалися статистично зна-

чимим підвищенням у всіх дослідних групах, стосовно контролю: у другій – на 20,0 %, у третій – на 41,4 % і в четвертій – на 54,0 % ($p < 0,05$). Варто відмітити, що найвищі значення місцевих прозапальних цитокінів зафіксовані у хворих із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ХП, тоді як найнижчі показники – у хворих на ЦД 2 типу. Концентрація протизапального IL4 у другій групі статистично значимо зменшувалася – на 20,4 %, у третій – на 44,2 % і в четвертій – на 57,9 % стосовно контролю ($p < 0,05$) (табл. 2).

Згідно з літературними даними при ХП спостерігається підвищення рівня В-лімфоцитів, прозапальних цитокінів, розвивається дисімуноглобулінемія, зокрема, за даними досліджень М. М. Триголосо та співавт. [20], при ХП достовірне зменшення вмісту Т-лімфоцитів, разом з тим, як рівень IgG підвищується, що свідчить про формування імунodefіцитного стану. Результати нашого дослідження також вказують на локальний дисбаланс гуморальної ланки імунної системи при ХП на тлі ЦД 2 типу, що ми пов'язуємо, насамперед, з місцевою відповіддю організму на пародонтопатогенну мікрофлору на тлі системної хронічної гіперглікемії. Як зазначає С. Н. Peng та його колеги, цукровий діабет, особливо у пацієнтів із тяжким пародонтитом, ускладнює перебіг і підвищує ризик смертності від кардіоваскулярних захворювань, а стоматологічне лікування сприятливо впливає на здоров'я та якість життя пацієнтів [21].

Таблиця 2. Зміна концентрації про- і протизапальних цитокинів у ротовій рідині хворих на хронічний пародонтит на тлі цукрового діабету 2 типу, Me [Q25–Q75]

Показник	Група обстеження			
	перша (контрольна) (n=20)	друга (ЦД, 2 тип) (n=36)	третья (ХІІ) (n=32)	четверта (ЦД+ХІІ) (n=32)
TNF α , пг/мл	5,96 [5,77; 6,38]	7,60* [7,07; 8,26]	11,74* [11,52; 12,03]	14,51* [^] # [13,96; 15,47]
IL1 β , пг/мл	3,22 [3,01; 3,68]	4,82* [4,38; 5,58]	7,68* [7,17; 8,80]	13,65* [^] # [13,24; 14,26]
IL6, пг/мл	4,16 [3,32; 4,55]	4,67* [4,37; 4,91]	5,56* [4,85; 6,07]	6,12* [^] # [5,93; 6,26]
IL4, пг/мл	5,99 [5,17; 6,33]	4,60* [4,30; 4,89]	3,25* [2,87; 3,50]	2,48* [^] # [2,25; 2,63]

Примітки: 1) * – достовірні зміни порівняно з контролем, $p < 0,001$;

2) ^ – достовірні зміни порівняно між другою і четвертою групами, $p < 0,05$;

3) # – достовірні зміни порівняно між третьою і четвертою групами, $p < 0,01$.

Більшість стоматологів стверджує, що на тлі цукрового діабету клінічною особливістю перебігу пародонтиту є переважання запального компоненту [22, 23], що веде до підвищеної продукції TNF α , IL1 β та простагландину моноцитами, як було показано у пацієнтів із поєднанням ЦД 2 типу та ГП [24]. Збільшений рівень TNF α змінює внутрішньоклітинну передачу сигналу інсуліну (інгібує активність тирозинкінази інсулінового рецептора) і пригнічує синтез інсуліночутливого транспортера глюкози, викликаючи синдром резистентності до інсуліну, аналогічного до синдрому

резистентності до інсуліну, що характерний для цукрового діабету [25].

Висновки. При хронічному пародонтиті на тлі цукрового діабету 2 типу вірогідних змін зазнає локальна гуморальна ланка імунної системи, зокрема, у ротовій рідині рівень sIgA знижується в 7,5 раза поруч із зростанням рівня IgG у 3,3 раза проти контролю. Зміни цитокінового статусу на місцевому рівні характеризуються вірогідним зростанням концентрації TNF α , IL1 β й IL6 та зниженням рівня IL4 у ротовій рідині стосовно контролю ($p < 0,001$).

©О. Ю. Балицкая, Ю. И. Бондаренко, Г. Г. Габор

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины

Особенности изменений факторов гуморального звена адаптивного иммунитета и цитокинового статуса в ротовой жидкости больных хроническим пародонтитом с сахарным диабетом 2 типа

Резюме. Современные взгляды на проблему коморбидности хронического пародонтита показали взаимосвязь между воспалительными и дистрофически-воспалительными заболеваниями тканей пародонта и соматической патологией, в том числе и эндокринными заболеваниями. При этом степень поражения пародонта оказывается тем больше, чем тяжелее и длительнее есть течение соматической патологии, обосновывает необходимость детального изучения механизмов влияния коморбидных состояний на течение пародонтита.

Цель исследования – проанализировать характер изменений гуморального иммунитета и концентрации цитокинов в ротовой жидкости больных коморбидным течением хронического пародонтита с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Проведено обследование 20 практически здоровых лиц (контрольная группа), 36 больных с клинически установленным диагнозом сахарного диабета (СД) 2 типа, 32 пациентов с

подтвержденным диагнозом хронического пародонтита (ХП) и 32 больных с совмещенным СД и ХП. Содержание основных классов иммуноглобулинов в ротовой жидкости sIgA и IgG устанавливали по G. Manchini, уровень цитокинов иммуноферментным методом на аппарате «Stat Fax Plus» по протоколу производителя.

Результаты исследований и их обсуждение. В ротовой жидкости установлено достоверное снижение уровня sIgA, в частности во второй группе в 1,27 раза, третьей – в 4,98 раза и четвертой – в 7,48 раза; уровень IgG был достоверно выше во второй группе – в 1,62 раза соответственно, в третьей – в 2,29 раза и в четвертой – 3,35 раза, соответственно контрольных значений ($p < 0,01$). Высокие значения местных провоспалительных цитокинов зафиксированы у больных с совмещенным течением СД 2 типа и ХП, тогда как низкие показатели – у больных СД 2 типа. Концентрация противовоспалительного IL4 статистически значимо уменьшалась во второй группе – на 20,4 %, в третьей – на 44,2 % и в четвертой – на 57,9 % относительно контроля ($p < 0,05$).

Выводы. При хроническом пародонтите на фоне сахарного диабета 2 типа возможных изменений претерпевают локальное гуморальное звено иммунной системы и местный цитокиновый статус.

Ключевые слова: хронический пародонтит; сахарный диабет 2 типа; ротовая жидкость; гуморальный иммунитет.

© O. Yu. Balitska, Yu. I. Bondarenko, H. H. Habor

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Features of changes in the factors of the humoral link of adaptive immunity and cytokine status in the oral fluid of patients with chronic periodontitis with type 2 diabetes mellitus

Summary. Modern views on the problem of the comorbidity of chronic periodontitis have shown the relationship between inflammatory and dystrophic-inflammatory diseases of periodontal tissues and somatic pathology, including endocrine diseases. At the same time, the degree of periodontal lesion turns out to be the greater, the harder and longer the course of somatic pathology is, justifies the need for a detailed study of the mechanisms of the influence of comorbid conditions on the course of periodontitis.

The aim of the study – to analyze the nature of changes in humoral immunity and the concentration of cytokines in the oral fluid of patients with a comorbid course of chronic periodontitis with type 2 diabetes mellitus.

Materials and Methods. We examined 20 apparently healthy individuals (control group), 36 patients with a clinically established diagnosis of type 2 diabetes mellitus (DM), 32 patients with a confirmed diagnosis of chronic periodontitis (CP) and 32 patients with combined DM and CP (group 4). The content of the main classes of immunoglobulins in the oral fluid sIgA and Ig G was determined according to G. Manchini, the level of cytokines by the enzyme immunoassay on the "Stat Fax Plus" apparatus according to the manufacturer's protocol.

Results and Discussion. In the oral fluid, a significant decrease in the level of sIgA was found, in particular, in group 2 by 1.27 times, 3 – by 4.98 times and 4 – by 7.48 times; the level of IgG was significantly higher in group 2 – 1.62 times, respectively, 3 – 2.29 times and fourth 3.35 times, respectively, control values ($p < 0.01$). High values of local pro-inflammatory cytokines were recorded in patients with a combined course of type 2 diabetes and CGP, while low values were recorded in patients with type 2 diabetes. The concentration of anti-inflammatory IL4 significantly decreased in group 2 – by 20.4 %, in group 3 – by 44.2 %, and in group 4 – by 57.9 % relative to the control ($p < 0.05$).

Conclusions. In chronic periodontitis against the background of type 2 diabetes mellitus, the local humoral link of the immune system and the local cytokine status undergo possible changes.

Key words: chronic periodontitis; type 2 diabetes mellitus; oral fluid; humoral immunity.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dye B. A. Global periodontal disease epidemiology / B. A. Dye // *Periodontol* 2000. – 2012. – Vol. 58 (1). – P. 10–25.
2. Epidemiology of periodontal disease / F. O. Costa, C. Susin, J. R. Cortelli, I. A. Pordeus // *Int. J. Dent.* – 2012. – Vol. 2012. – 848641. DOI: 10.1155/2012/848641.
3. Heaton B. Analytic epidemiology and periodontal diseases / B. Heaton, T. Dietrich // *Periodontol* 2000. – 2012. – Vol. 58 (1). – P. 112–120.
4. Стоматология: международная классификация болезней: клиническая характеристика нозологий

- ческих форм / М. Я. Алимова, Л. Н. Максимовская, Л. С. Персин, О. О. Янушевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 203 с.
5. Page R. C. Risk assessment for periodontal diseases / R. C. Page, J. D. Beck // *Int. Dent. J.* – 1997. – Vol. 47 (2). – P. 61–87.
6. A comparative study of connective tissue metabolism indices in experimental comorbidity-free periodontitis and periodontitis combined with thyroid dysfunction / V. Shcherba, M. Kyryliv, I. Bekus [et al.] // *J. Med. Life.* – 2020. – Vol. 13 (2). – P. 219–224.
7. The qualitative and quantitative structure of oral microbiocenosis in rats with periodontitis in a setting of hyper- and hypothyroidism / V. Shcherba, I. Krynytska, M. Marushchak, M. Korda // *Rom. J. Diab. Nutr. Metab. Dis.* – 2019. – Vol. 26 (3). – P. 293–304.
8. Fernandez-Solari J. Periodontal disease and its systemic associated diseases / J. Fernandez-Solari, P. Barriónuevo, C. A. Mastronardi // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – 153074. DOI: 10.1155/2015/153074.
9. John V. Periodontal disease and systemic diseases: an update for the clinician / V. John, H. Alqallaf, T. De Bedout // *J. Indiana Dent. Assoc.* – 2016. – Vol. 95 (1). – P. 16–23.
10. Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention / M. A. Nazir // *Int. J. Health Sci. (Qassim).* – 2017. – Vol. 11 (2). – P. 72–80.
11. Дрогомирецька М. С. Розповсюдженість зубно-щелепних деформацій і захворювань тканин пародонта в дорослих у різні вікові періоди / М. С. Дрогомирецька, Б. М. Мірчук, О. В. Деньга // *Укр. стоматол. альманах.* – 2010. – Vol. 1 (2). – P. 51–57.
12. IL-1 α and IL-1 β -producing macrophages populate lung tumor lesions in mice / M. Terlizzi, C. Colarusso, A. Popolo [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – P. 58181–58192.
13. Волкова Т. Н. Анализ эффективности аппаратных методов лечения деструктивных форм периодонтита / Т. Н. Волкова, Е. В. Жданова, А. В. Брагин // *Проблемы стоматологии.* – 2011. – № 4. – С. 32–34.
14. Коррекция системных иммунометаболических нарушений при хроническом гранулирующем периодонтите в стадии обострения / Д. Д. Голдобин, А. Л. Локтионов, А. И. Лазарев, Н. А. Конопля // *Фундаментальные исследования.* – 2015. – № 1. – С. 2038–2042.
15. Increased interleukin 1 α and interleukin 1 β expression is involved in the progression of periapical lesions in primary teeth / N.-Y. Yang, Y. Zhou, H.-Y. Zhao [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 124.
16. Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: correlation with clinical and histological findings / A. Jakovljevic, A. Knezevic, D. Karalic [et al.] // *Aust. Endod. J.* – 2015. – Vol. 41 (2). – P. 72–77.
17. Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – К. : Здоровье, 2000. – 464 с.
18. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Mancini, A. Garbonare, J. Heremans // *Immunochemistry.* – 1965. – № 2. – P. 235.
19. Аналіз рівня прозапальних цитокінів в ротовій та ясенній рідині залежно від виду одонтопрепарування під металокерамічні конструкції / В. Б. Радчук, Н. В. Гасюк, О. В. Клітинська [та ін.] // *Україна. Здоров'я Нації.* – 2018. – № 4 (52). – С. 98–102.
20. Состояние иммунологической реактивности и вегетативной регуляции у больных с хроническим верхушечным периодонтитом / Н. Н. Триголос, И. В. Фирсова, Ю. А. Македонова [и др.] // *Эндодонтия today.* – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 25–27.
21. Periodontal treatment and the risks of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study / C. H. Peng, Y. S. Yang, K. C. Chan [et al.] // *Intern Med.* – 2017. – Vol. 56 (9). – P. 1015–1021.
22. Marigo L. Diabetes mellitus: biochemical, histological and microbiological aspects in periodontal disease. / L. Marigo // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 15 (7). – P. 751–758.
23. Lima S. M. Diabetes mellitus and inflammatory pulp and periapical disease: a review / S. M. Lima, D. C. Grisi, E. M. Kogawa // *Int. Endod. J.* – 2013. – Vol. 46 (8). – P. 700–709.
24. Malik G. Association of periodontitis with diabetes mellitus: a review / G. Malik, G. Lehl, M. Talwar // *JMCC.* – 2011. – Vol. 1 (1). – P. 10–14.
25. *Fusobacterium nucleatum* GroEL induces risk factors of atherosclerosis in human microvascular endothelial cells and ApoE(-/-) mice / H. R. Lee, H. K. Jun, H. D. Kim [et al.] // *Mol. Oral Microbiol.* – 2012. – Vol. 27 (2). – P. 109–123.

REFERENCES

1. Dye, B.A. (2012). Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol. 2000*, 58 (1), 10-25. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00413.x.
2. Costa, F.O., Susin, C., Cortelli, J.R., & Pordeus, I.A. (2012). Epidemiology of periodontal disease. *Int. J. Dent.*, 2012, 848641. DOI: 10.1155/2012/848641.
3. Heaton, B., & Dietrich, T. (2012). Analytic epidemiology and periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 58 (1), 112-120. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2011.00419.x
4. Alimova, M.Ya., Maksimovskaya, L.N., Persin, L.S., & Yanushevich, O.O. (2016). *Stomatologiya: mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney: klinicheskaya kharakteristika nozologicheskikh form [Dentistry: international classification of diseases: clinical characteristics of nosological forms]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
5. Page, R.C., & Beck, J.D. (1997). Risk assessment for periodontal diseases. *Int. Dent. J.*, 47 (2), 61-87.
6. Shcherba, V., Kyryliv, M., Bekus, I., Krynytska, I., Marushchak, M., & Korda, M. (2020). A comparative study of connective tissue metabolism indices in experimental comorbidity-free periodontitis and periodontitis combined with thyroid dysfunction. *J. Med. Life*, 13 (2), 219-224.
7. Shcherba, V., Krynytska, I., Marushchak, M., & Korda, M. (2019). The qualitative and quantitative

- structure of oral microbiocenosis in rats with periodontitis in a setting of hyper- and hypothyroidism. *Rom. J. Diab. Nutr. Metab. Dis.*, 26 (3), 293-304.
8. Fernandez-Solari, J., Barrionuevo, P., & Mastronardi, C.A. (2015). Periodontal disease and its systemic associated diseases. *Mediators Inflamm.*, 2015, 153074. DOI: 10.1155/2015/153074.
9. John, V., Alqallaf, H., & De Bedout, T. (2016). Periodontal disease and systemic diseases: an update for the clinician. *J. Indiana Dent. Assoc.*, 95 (1), 16-23.
10. Nazir, M.A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*, 11 (2), 72-80.
11. Drohomirnytska, M.S., Mirchuk, B.M., & Dyenha, O.V. (2010). Rozpovsiudzhenist zubno-shchelepnykh deformatsii i zakhvoriuvan tkanyh parodonta v doroslykh u rizni vikovi periody [Prevalence of dental and maxillofacial deformities and periodontal diseases in adults at different ages]. *Ukr. stomatol. Almanakh – Ukrainian Dental Almanac*, 1 (2), 51-57 [in Ukrainian].
12. Terlizzi, M., Colarusso, C., Popolo, A., Pinto, A., & Sorrentino, R. (2016). IL-1 α and IL-1 β -producing macrophages populate lung tumor lesions in mice. *Oncotarget*, 7, 58181-58192.
13. Volkova, T.N., Zhdanova, Ye.V., & Bragin, A.V. (2011). Analiz effektivnosti apparatnykh metodov lecheniya destruktivnykh form periodontita [Analysis of the effectiveness of apparatus methods of treatment of destructive forms of periodontitis]. *Problemy stomatologii – Problems of Dentistry*, 4, 32-34 [in Russian].
14. Goldobin, D.D., Loktionov, A.L., Lazarev, A.I., & Kopplya, N.A. (2015). Korrektsiya sistemnykh immunometabolicheskikh narusheniy pri khronicheskom granuliruyushchem periodontite v stadii obostreniya [Correction of systemic immunometabolic disorders in chronic granulating periodontitis in the stage of exacerbation]. *Fundamentalnyye issledovaniya – Fundamental Research*, 1, 2038-2042 [in Russian].
15. Yang, N.-Y., Zhou, Y., Zhao, H.-Y., Liu, X.-Y., Sun, Z., & Shang, J.-J. (2018). Increased interleukin 1 α and interleukin 1 β expression is involved in the progression of periapical lesions in primary teeth. *BMC Oral Health*, 18, 124.
16. Jakovljevic, A., Knezevic, A., Karalic, D., Soldatovic, I., Popovic, B., Milasin, J., & Andric, M. (2015). Pro-inflammatory cytokine levels in human apical periodontitis: correlation with clinical and histological findings. *Aust. Endod. J.*, 41 (2), 72-77.
17. Danylevskiy, N.F., & Borysenko, A.V. (2000). *Zabolevaniya parodonta [Periodontal disease]*. Kyiv: Zdorovia [in Russian].
18. Mancini, G., Garbonare, A., & Heremans, J. (1965). Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion. *Immunochemistry*, 2, 235.
19. Radchuk, V.B., Hasyuk, N.V., Klitynska, O.V., Borodach, V.O., & Maystruk, P.O. (2018). Analiz rivnia prozapalnykh tsytokiniv v rotovii ta yasennii ridyni zalezho vid vydu odontopreparuvannya pid metalokeramichni konstruktsii [Analysis of the level of pro-inflammatory cytokines in oral and gingival fluid depending on the type of odontopreparation for metal-ceramic structures]. *Ukraina. Zdorovia Natsii – Ukraine. Health of the Nation*, 4 (52), 98-102 [in Ukrainian].
20. Trigolos, N.N., Firsova, I.V., Makedonova, Yu.A., Starikova, I.V., & Aleshina, N.F. (2015). Sostoyaniye immunologicheskoy reaktivnosti i vegetativnoy regulyatsii u bolnykh s khronicheskim verkhushhechnym periodontitom [State immunological reactivity and autonomic regulation in patients with chronic apical periodontitis]. *Endodontiya today – Endodontics Today*, 13 (3), 25-27 [in Russian].
21. Peng, C.H., Yang, Y.S., Chan, K.C., Kornelius, E., Chiou, J.Y., & Huang, C.N. (2017). Periodontal treatment and the risks of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Intern Med.*, 56 (9), 1015-1021. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7322.
22. Marigo, L. (2011). Diabetes mellitus: biochemical, histological and microbiological aspects in periodontal disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 15 (7), 751-758.
23. Lima, S.M., Grisi, D.C., & Kogawa, E.M. (2013). Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int. Endod. J.*, 46 (8), 700-709. DOI: 10.1111/iej.12072.
24. Malik, G., Lehl, G., & Talwar, M. (2011). Association of periodontitis with diabetes mellitus: a review. *JMCC*, 1 (1), 10-14.
25. Lee, H.R., Jun, H.K., Kim, H.D., Lee, S.-H., & Choi, B. K. (2012). Fusobacterium nucleatum GroEL induces risk factors of atherosclerosis in human microvascular endothelial cells and ApoE(-/-) mice. *Mol. Oral Microbiol.*, 27 (2), 109-123. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2011.00636.x.