

DOI 10.11603/2311-9624.2024.3.14976

УДК 616.31-002.157.2-036.12-039.35:616.98:578.834.1-06]-092

©Н. О. Гевкалюк, Т. В. Пальчевський

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

## Клініко-патогенетичні аспекти порушень стану органів порожнини рота в пацієнтів із постковідним синдромом

### ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:  
03.09.2024 р.

**Ключові слова:** COVID-19; пост-  
COVID-19-синдром; запальні за-  
хворювання пародонта; імунні  
реакції; цитокиновий шторм.

### АНОТАЦІЯ

**Резюме.** В основі патогенезу запальних захворювань пародонта лежить відповідна імунологічно зумовлена запальна реакція в тканинах пародонта під впливом специфічної мікрофлори. Суттєво впливає на стан органів порожнини рота, зокрема, на мікробіом, новий тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус-2 (SARS-CoV-2).

**Мета дослідження** – вивчити зв'язок між пародонтитом і постковідним синдромом через їхній цитокиновий зв'язок, щоби сформулювати основу для рекомендацій пацієнтам із пародонтитом, які мають підвищений ризик прояву несприятливих наслідків під час COVID-19.

**Матеріали і методи.** Проведено стоматологічне обстеження 63 пацієнтів віком 25–45 років, у анамнезі яких COVID-19, із числа яких у 47 пацієнтів виявлено ураження тканин пародонта (основна група). Оцінку стану тканин пародонта проводили клінічно, за комбінованим пародонтальним індексом (PI), рентгенологічним дослідженням. Визначення вмісту в ротовій рідині прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) та протизапальних цитокинів (IL-4, IL-10) проводили методом твердофазового імуноферментного аналізу.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Визначення пародонтального статусу в хворих основної групи показало, що легкий ступінь гінгівіту було діагностовано у (19,15 $\pm$ 2,12) % випадків, середній ступінь – у (25,53 $\pm$ 3,15) %, тяжкий ступінь – в (31,91 $\pm$ 6,26) %, пародонтит – у (23,41 $\pm$ 4,26) % випадків. У пацієнтів віком 25–35 років частота виявлення початкових форм запально-деструктивних процесів становила (23,08 $\pm$ 4,12) %, генералізований пародонтит II ст. – в (12,50 $\pm$ 2,11) %. У пацієнтів віком 36–45 років ГП I ст. діагностовано в (11,53 $\pm$ 1,21) %, II ст. – у (41,17 $\pm$ 11,23) %, III ст. – в (2,13 $\pm$ 0,12) %. Пародонтальний індекс у хворих на ГП I ст. віком 25–35 років становив (0,45 $\pm$ 0,05), в 36–45-річних – (0,78 $\pm$ 0,07) бала. Rtg-індекс рецесії ясен в 25–35-річних складав 1,89 $\pm$ 0,21 у віковій групі 36–45 років був у 1,5 раза вищим. Визначення вмісту IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  у ротовій рідині хворих показало підвищення їх рівня в 2,46, 1,83, 1,45 раза відповідно, що корелювало з тяжкістю захворювання. Вміст протизапальних цитокинів IL-4 та IL-10 у ротовій рідині перевищував значення аналогічного показника в осіб групи контролю у 4,37 та 2,21 раза відповідно, що може свідчити про «цитокиновий шторм».

**Висновки.** Одним із патогенетичних механізмів, що виникає при захворюваннях тканин пародонта у постковідний період, є збільшення утворення про- та протизапальних цитокинів, яке забезпечує стабільно високий їх рівень. Спільний механізм патогенезу для стану пародонта та постковідного синдрому – «цитокиновий шторм» – має важливе значення для пошуку сучасних, своєчасних і коректних методів діагностики, раціонального підходу до лікування, узгоджених зі стандартами доказової медицини.

**Вступ.** Захворювання тканин пародонта на сьогодні характеризуються значним поширенням, швидким прогресуючим перебігом і хронізацією патологічного процесу з періодичними загостреннями та частими рецидивами. В структурі захворювань пародонта переважають катаральний гінгівіт (74,2 %) і генералізований пародонтит початкового–I ст. (22,4 %) [1, 2], причому в молодому віці найбільш частою патологією пародонта є гінгівіт, а після 30 років спостерігається стійка тенденція до збільшення рівня захворюваності на пародонтит. Проблема пародонтиту має загальномедичне та соціальне значення, так як призводить до ранньої втрати зубів і, створюючи вогнище хронічної інфекції, спричиняє зниження резистентності організму, сенсибілізації до мікроорганізмів тощо [3].

Відомо, що в основі патогенезу запальних захворювань пародонта лежить відповідна імунологічно зумовлена запальна реакція у тканинах пародонта під впливом специфічної мікрофлори. В реакції беруть участь системи неспецифічного, специфічного імунітету – клітинний і гуморальний імунітет, медіатори запалення. Утворюються медіатори запалення, які підвищують проникність судин, викликають гіперемію, набряк ясен, періодонта, альвеолярної кістки, а також болочість ясен [4].

Системні захворювання призводять до зміни імунобіологічної реактивності організму, до зниження захисноприспосувальних реакцій, що забезпечують резистентність організму в цілому і пародонта зокрема. Численні дослідження свідчать про істотне послаблення неспецифічних і специфічних факторів імунітету в хворих на пародонтит, у зв'язку з чим створюються умови для реалізації первинного комплексу причинних факторів. Відмінності в перебігу захворювань пародонта визначаються різним станом імунітету в пацієнтів. Системні захворювання, безумовно, впливають на стан тканин пародонта, але цей вплив полягає в посиленні перебігу вже виниклого процесу, можливо, підвищують ризик його виникнення, але не є безпосередньою причиною захворювання [4–6].

Результати нещодавніх досліджень показали, що суттєво впливає на стан органів порожнини рота, зокрема, на мікробіом, новий тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус-2 (SARS-CoV-2) [7]. Дослідження проливає світло, зокрема, на численні шляхи поширення пародонтальної інфекції та

мікробних метаболітів у легені, а також на порушення регуляції імунної системи з підвищеним вмістом цитокинів, утворенням активних форм кисню, ушкодженням ядерної ДНК. Вказані фактори можуть призводити до міцнішого прикріплення вірусу до клітин господаря та появи проявів COVID-19, зокрема, в порожнині рота.

Відомо, що найпоширенішими симптомами COVID-19 є лихоманка, кашель і втома з появою інших симптомів, таких, як виділення мокротиння, головний біль, кровохаркання, діарея, задишка та лімфопенія [8, 9]. Крім того, інфекція SARS-CoV-2 призводить до дисгевзії (спотворенням відчуття смаку) в пацієнтів, а також до ураження ротової порожнини та шкірних проявів через присутність рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (ACE2) на слизовій оболонці порожнини рота з високою щільністю на спинці язика та слинних залозах [10]. Дослідження довгострокових наслідків COVID-19, проведені у клініці Майо (США) [11], показали, що ACE2 експресується на слизовій оболонці ротової порожнини, а цей рецептор сильно збагачений в епітеліальних клітинах язика. Це пояснює основний механізм того, що ротова порожнина є потенційно високим ризиком інфекційної сприйнятливості до 2019-nCoV. У дослідженні А. Ghosh та співавт. [7] розглядається рото-легенева вісь і обговорюються питання зв'язку цитокинів із SARS-CoV-2 та реакції тканин пародонта. S. D. Hutchings та співавт. [12] досліджували запальну відповідь у пацієнтів із COVID-19 шляхом проведення вимірювань сублінгвального мікроциркуляторного кровотоку та серійних вимірювань рівнів ІЛ-6. Автори встановили значне сублінгвальне порушення мікроциркуляції, обширне ушкодження ендотелію та виражене запальне вивільнення цитокинів.

Надмірне вивільнення цитокинів у відповідь на вірусну інфекцію – стан, відомий як синдром вивільнення цитокинів (англ. cytokine release syndrome – CRS), або «цитокиновий шторм», стає одним із механізмів, що призводять до гострого респіраторного дистрес-синдрому (англ. acute respiratory distress syndrome – ARDS) та багатоорганної недостатності (англ. multiorgan failure – MOF) при COVID-19 [13]. Нещодавні дослідження показали, що пацієнти з COVID-19 мають високий рівень запальних цитокинів, таких, як інтерлейкін (ІЛ)-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-9, ІЛ-10, ІЛ-18, фактор некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), порівняно зі здоровими особами [14–16].

Сімейство цитокінів, які є хемотаксичними за своєю природою, викликають залучення клітин запалення [17]. За оцінкою S. D. Hutchings та співавт. [12], пацієнти з інфекцією COVID-19 часто демонструють гіперзапальну реакцію та розвивають органну недостатність, однак основні механізми не з'ясовані. У деяких пацієнтів повідомлялося про імунну патологію після COVID-19, включаючи автоімунні та імуноопосередковані розлади [18]. Патогенез COVID-19 погано вивчений, однак дисрегуляція цитокінів була запропонована як один із відповідних механізмів [15]. У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 розвивається глибоке запалення та поліорганна дисфункція, що узгоджується з синдромом «цитокінового шторму» [19]. «Цитокіновий шторм», який з'являється як механізм розвитку поліорганної недостатності при COVID-19, підтверджує гіпотезу про те, що своєчасна відповідна протизапальна терапія може покращити клінічні результати та прогноз пацієнтів [20].

Наразі однією з актуальних проблем щодо COVID-19 залишається рецидив чи повторне зараження, що може залежати від імунної відповіді господаря на SARS-CoV-2 у пацієнтів із COVID-19 [21]. Характеристики, значення та потенційна причина позитивних діагнозів SARS-CoV-2 у пацієнтів, які одужали від COVID-19 (результат повторного виявлення РНК-позитивних на SARS-CoV-2), залишалися невідомими [22, 23]. Повторна інфекція коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) є новою проблемою, яка може виявитися однією з найбільших у контролі пандемії в майбутньому. Рецидивні інфекції можуть бути спричинені реактивацією сплячого коронавірусу типу 2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) або повторним зараженням подібними або різними штамами SARS-CoV-2 [24]. Оскільки пандемія триває, особи з повторно виявленою позитивною (RP) вірусною РНК SARS-CoV-2 серед пацієнтів, які одужали від COVID-19, викликають занепокоєння у громадському здоров'ї [25].

Повідомляється, що нещодавня пандемія COVID-19 має несприятливі наслідки, пов'язані зі створенням цитокінового шторму, багато компонентів якого є загальними для профілю експресії цитокінів пародонтиту. Пародонтит розглядався як тиха пандемія, яка має складну багатофакторну патофізіологію з доказовими твердженнями про імуноопосередкований патогенез. Хоча захворювання пародонту ініціюються бактеріями, які колонізують поверхню

зуба та ясенну борозну, вважається, що реакція господаря відіграє важливу роль у розпаді сполучної та кісткової тканин – ключових ознаках патологічного процесу. Проміжним механізмом, що лежить між бактеріальною стимуляцією та руйнуванням тканин пародонта, є продукція цитокінів, які стимулюють запальні процеси, активуючи ефекторні механізми [26].

Тривалий час вважалося, що патофізіологія пародонтиту ґрунтується саме на цитокіновій реакції [17]. Була продемонстрована підвищена кількість клітин, що продукують IL-17 у тканинах ясен пацієнтів, які страждають як від гінгівіту, так і від пародонтиту порівняно зі здоровими контрольними групами. Крім того, у сироватці пацієнтів, які страждають від пародонтиту, були виявлені підвищені рівні IL-17 [27]. Це підтверджує той факт, що збільшені рівні цитокінів, виявлені в тканині ясен при локальному запаленні відображають рівні цитокінів у системному кровообігу.

Цей загальний шлях запальної реакції вказує на можливий зв'язок між пародонтитом і несприятливими наслідками, пов'язаними з COVID-19, що підкреслює важливість контролю за перебігом пародонтиту в епоху COVID-19. Це також вказує на наявність захворювань пародонта як фактора схильності до несприятливих наслідків, пов'язаних із COVID-19. Важливо зазначити, що SARS-CoV-2 не є першим вірусом, який викликає не лише інфекційне захворювання COVID-19, але й має тривалі постінфекційні симптоми. Зв'язок між COVID-19 і пародонтитом потребує подальшого дослідження для запобігання та адекватного лікування захворювань пародонтиту та контролю за COVID-19.

**Метою дослідження** було вивчити зв'язок між пародонтитом і постковідним синдромом через їхній цитокіновий зв'язок, щоби сформувати основу для рекомендацій пацієнтам із пародонтитом, які мають підвищений ризик прояву несприятливих наслідків під час COVID-19.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводились на базі КНП «Міська стоматологічна поліклініка» Рівненської міської ради. При виконанні дослідження було дотримано правил безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми відповідно до основних положень GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04. 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення

наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001 р.), етичного кодексу ученого України (2009 р.), Рекомендації Міжнародного Комітету Редакторів Медичних Журналів (ICMJE). Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на засіданні (протокол № 75 від 01.11.2023 року) після розгляду матеріалів дослідження ухвалила, що були дотримані вимоги норм та принципів біоетики. Після ознайомлення з метою дослідження пацієнти підписували інформовану згоду.

Проведено стоматологічне обстеження 63-х пацієнтів віком 25–45 років, у анамнезі яких COVID-19. Із загального числа обстежених 47 склали основну групу, в яких виявлено ураження тканин пародонта. Групу контролю становили 16 осіб з інтактним пародонтом. Для визначення статусу пародонта та оцінки стану тканин пародонта застосовували комбінований пародонтальний індекс (PI), запропонований Russel. При його визначенні оцінюється стан пародонта навколо кожного зуба, при цьому враховується ступінь запалення, глибина пародонтальних кишень, рухомість зубів, деструкція кісткової тканини пародонта. Для проведення рентгенологічного дослідження використовували ортопантомограф «Veraviewepocs» («Morita», Японія), який є цифровою стоматологічною панорамною рентгенівською установкою з високочастотним рентгенівським генератором.

Для визначення рівня місцевого імунітету порожнини рота проведено дослідження ротової рідини на вміст прозапальних (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) та протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) методом твердофазового імуоферментного аналізу з використанням реагентів фірми «Вектор-Бест» на апараті «Multiskan FC». Вміст цитокінів виражали у пг/мл. Для об'єктивного судження про ступінь достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера IBM 586 та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, метод відмінності з використанням t-критерію Стьюдента, кореляційного аналізу за допомогою пакета Statistica 6.0.

### Результати досліджень та їх обговорення.

Визначення пародонтального статусу в хворих основної групи показало, що легкий ступінь гінгівіту було діагностовано у (19,15 $\pm$ 2,12) % випадків, середній ступінь – в (25,53 $\pm$ 3,15) %, тяжкий ступінь – у (31,91 $\pm$ 6,26) %, пародонтит – в (23,41 $\pm$ 4,26) % випадків. Необхідно зазначити, що із числа пацієнтів віком 25–35 років, хворих на пародонтит, частота виявлення початкових форм запально-деструктивних процесів становила (23,08 $\pm$ 4,12) %. Генералізований пародонтит (ГП) II ст. тяжкості діагностували в (12,50 $\pm$ 2,11) % випадків ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів цього віку, що було в 1,85 рази більше, ніж ГП початкового – I ст. генералізованого пародонтиту III ст. тяжкості було виявлено в жодного пацієнта.

У пацієнтів віком 36–45 років спостерігали зменшення розповсюдження ГП початкового – I ст. до (11,53 $\pm$ 1,21) % та збільшувалась частота виявлення розвинутих форм генералізованого пародонтиту II ст. тяжкості в 3,29 рази (41,17 $\pm$ 11,23) % випадків. Генералізованого пародонтиту III ст. тяжкості було діагностовано в одного пацієнта (2,13 $\pm$ 0,12) %. Оцінка комбінованого пародонтального індексу в обстежених пацієнтів, хворих на ГП початкового – I ст., показала, що зі збільшенням віку відмічалось зростання даних індексу PI. Так, якщо у хворих віком 25–35 років значення PI становило 0,45 $\pm$ 0,05, то у віковій групі 36–45 років відбувалось зростання даних індексу до (0,78 $\pm$ 0,07) бала ( $p < 0,05$ ). Rtg-індекс рецесії ясен у обстежених основної групи віком 25–35 років складав 1,89 $\pm$ 0,21 ( $p > 0,05$ ) та збільшувався з віком пацієнтів. У віковій групі 36–45 років Rtg-індекс рецесії був у 1,5 рази вищим стосовно даних осіб попередньої вікової групи та складав 2,83 $\pm$ 0,12,  $p < 0,01$ .

Отже, при аналізі структури захворювань пародонта в пацієнтів, у анамнезі яких COVID-19, виявлено стійку тенденцію до збільшення уражень навколозубних тканин генералізованого характеру, які пов'язані з несприятливою дією місцевих факторів і тривалим контактом мікрофлори зубної бляшки з тканинами пародонта. При наявності місцевих і загальних факторів розвивається хронічний запальний процес у навколозубних тканинах, частіше з ураженням всього пародонтального комплексу (41,17 $\pm$ 11,23) % випадків. Очевидно, це пов'язано з довготривалою несприятливою дією мікроорганізмів зубної бляшки та їх токсинів, а також впливом загальних факторів

внаслідок перенесеного захворювання на COVID-19, які призводять до розвитку хронічного запального процесу в яснах та дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта, що, очевидно, може призводити до розвитку аутоімунних процесів із надмірною активацією імунокомпетентних клітин і виробленням великої кількості запальних цитокінів.

Оскільки основною мішенню коронавірусу є альвеолярні клітини II типу, що визначає дифузне ураження легеневої тканини, одночасно різко знижуючи кількість Т-лімфоцитів і багаторазово збільшуючи концентрацію прозапальних цитокінів, яка може викликати «цитокіновий шторм» – особливо тяжку форму системної запальної реакції, ми провели імунологічні дослідження.

Визначення продукції прозапальних інтерлейкінів IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  в хворих із постковідним синдромом показало наявність змін в імунному статусі у пацієнтів із захворюваннями пародонта. Так, ми встановили, що у хворих при гінгівіті легкого ступеня концентрації IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  в ротовій рідині істотно не відрізнялись від аналогічних показників групи контролю (0,49 $\pm$ 0,01, 0,08 $\pm$ 0,01, 0,53 $\pm$ 0,04 відповідно) та становили 0,51 $\pm$ 0,01, 0,09 $\pm$ 0,01, 0,55 $\pm$ 0,03 відповідно. У пацієнтів із гінгівітом середньої тяжкості вміст IL-1 $\beta$  становив 0,53 $\pm$ 0,02, IL-6 – 0,09 $\pm$ 0,01, TNF- $\alpha$  – 0,56 $\pm$ 0,04. Концентрації інтерлейкінів IL-6, TNF- $\alpha$  у ротовій рідині в групі хворих на гінгівіт тяжкого ступеня несуттєво підвищувались порівняно з показниками пацієнтів попередньої групи та становили: IL-6 – 0,09 $\pm$ 0,02, TNF- $\alpha$  – 0,57 $\pm$ 0,04, а вміст IL-1 $\beta$  підвищувався істотніше (0,57 $\pm$ 0,02).

Загострення хронічного запалення тканин пародонта при пародонтиті супроводжувалось підвищеним викидом інтерлейкінів прозапальної ланки – цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ . Так, концентрація IL-1 $\beta$  перевищувала показник здорових осіб у 2,46 рази (1,21 $\pm$ 0,01), IL-6 – в 1,83 рази (0,16 $\pm$ 0,014), TNF- $\alpha$  – в 1,45 рази (0,79 $\pm$ 0,03;  $p < 0,05$ ) та корелювала з тяжкістю захворювання.

Вміст протизапальних цитокінів IL-4 та IL-10 у ротовій рідині перевищував значення аналогічного показника в осіб групи контролю в 4,37 та 2,21 рази відповідно. Виражене вивільнення медіаторів запалення – прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  та протизапальних цитокінів IL-4, IL-10 в ротовій рідині пацієнтів у постковідний період, очевидно, може свідчити про «цитокіновий шторм», який з'являється як

механізм розвитку поліорганної недостатності при COVID-19.

Посилення активності викиду цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  при захворюваннях тканин пародонта проходить під впливом ряду факторів, основними з яких є наявність пародонтопатогенних мікроорганізмів та продуктів їх життєдіяльності, власних змінених клітин і тканин тощо. Імуносупресивна дія численних етіологічних факторів захворювань тканин пародонта у пацієнтів із постковідним синдромом супроводжується змінами в імунній системі, в результаті яких активується викид прозапальних інтерлейкінів IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$ . Отже, при циркуляторних порушеннях на фоні вираженого тканинного дисметаболізму в тканинах пародонта ініціюється механізм імунозапальної активації, що призводить до стимуляції синтезу імунокомпетентними клітинами гуморальних медіаторів запалення – цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10. Підвищена продукція простагландинів та лейкотрієнів викликає локальне розширення судин, набряк, ексудацію, міграцію формених елементів крові та гіперпродукцію прозапальних цитокінів. Інфекційно-запальний процес із пародонтальної кишені поширюється на кісткову тканину альвеолярного відростка та призводить до активації остеокластогенезу, посилюючи процеси резорбції кісткової тканини.

Тому нормалізація процесів надмірної продукції цитокінів є одним із важливих аспектів патогенетичного підходу до вибору адекватного лікування запальних процесів тканин пародонта для забезпечення балансу запальної реакції та попередження компенсаторного синдрому антизапальної відповіді в пацієнтів із постковідним синдромом. Можна припустити, що збільшення утворення про- та протизапальних цитокінів, яке забезпечує стабільно високий їх рівень, що виникає при захворюваннях тканин пародонта в постковідний період, має важливе значення для пошуку сучасних, своєчасних і коректних методів діагностики, раціонального підходу до лікування, узгоджених зі стандартами доказової медицини.

Після одужання пацієнти з COVID-19, які були інфіковані вірусом SARS-COV-2, доволі тривалий час через тижні, місяці і навіть роки після гострого зараження мають мультисистемні симптоми, які можуть бути проявами постковідного синдрому [28]. Збереження клінічних симптомів у інфікованих осіб протягом щонай-

менше трьох місяців після початку захворювання або поява нових симптомів, що тривають більше двох місяців, без будь-яких інших пояснень та альтернативних діагнозів були названі long COVID, long haul COVID, пост-COVID-19-стани, хронічний COVID або постгострі наслідки SARS-CoV-2 (PASC). Long COVID характеризується як сузір'я симптомів і розладів, які широко варіюють у своїх проявах. Крім того, механізми, що лежать в основі тривалого COVID, до кінця не вивчені, що перешкоджає ефективним варіантам лікування [29]. Краще розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі PASC, має важливе значення для керування профілактикою та лікуванням. Сьогодні розглядаються потенційні механізми та гіпотези, які пов'язують інфекцію SARS-CoV-2 із довгостроковими наслідками для здоров'я, включаючи вірусноініційовані хронічні синдроми.

Хоча пост-COVID-19-стани можуть бути наслідком довготривалого ушкодження органів, пов'язаного з гострою фазою інфекції, припускається, що специфічні патогенетичні шляхи посилюють початкове захворювання, негативно впливаючи на багато органів і призводячи до розвитку більш пізніх симптомів. Таким чином, цей багатофакторний стан має понад 200 симптомів і вражає численні тканини, органи та біологічні системи різною мірою. Наразі імунна дисрегуляція, автоімунітет, дизавтоно-

мія, ендотеліальна дисфункція, прихована вірусна персистенція, реактивація вже існуючих хронічних вірусних інфекцій, а також коагулопатії є одними з основних описаних основних патофізіологічних механізмів [30–32].

**Висновки.** Після гострої фази COVID-19 клінічна історія пацієнтів вказує на наявність постковідного синдрому – середньо- та довгострокових симптомів, які можуть впливати на стан тканин пародонта, посилюючи перебіг вже наявного патологічного процесу та підвищуючи ризик його виникнення. Одним із патогенетичних механізмів, що виникає при захворюваннях тканин пародонта у постковідний період, є збільшення утворення про- та проти-запальних цитокінів, яке забезпечує стабільно високий їх рівень. Спільний механізм патогенезу для стану пародонта та постковідного синдрому – «цитокіновий шторм» – має важливе значення для пошуку сучасних, своєчасних і коректних методів у діагностиці, раціонального підходу до лікування, узгоджених зі стандартами доказової медицини.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним вважаємо розробку комплексних диференційно-профілактичних заходів, індивідуальних планів реабілітації з мультидисциплінарним підходом до пацієнтів із постковідним синдромом, які мають ураження тканин порожнини рота з метою покращення стоматологічного здоров'я.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Поширеність та інтенсивність захворювань тканин пародонта в осіб молодого віку на тлі первинного гіпотиреозу / О. М. Репецька, М. М. Рожко, Н. В. Скрипник, О. М. Ільницька // Сучасна стоматологія. – 2020. – № 1. – С. 46–48. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-46.
2. Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота / А. Л. Мельник, І. М. Довга, Г. Є. Христян [та ін.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – № 1. – С. 215–220. DOI: 10.24061/1727-4338.XIV.1.51.2015.48.
3. Сучасні підходи до лікування захворювань пародонту з використанням місцевого препарату з протизапальними та антибактеріальними властивостями / І. Мазур, А.-О. Левченко, М. Слободяник, П. Мазур // Oral and General Health. – 2022. – № 3 (3). С. 47–51. DOI:10.22141/ogh.3.3.2022.124.
4. Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology / O. M. Nemesh, Z. M. Honta, O. M. Slaba, I. V. Shylyivskiy // Wiad Lek. – 2021. – Vol. 74 (5). – P. 1262–1267.
5. Фесенко В. І. Деякі клінічні та лабораторні показники перебігу генералізованого пародонтиту у хворих хронічним вірусним гепатитом В / В. І. Фесенко, С. В. Швець // Мат. XII international research and practice conference. Sheffield. 2016. – P. 18–22.
6. Особливості експресії мРНК IL-1 $\beta$ , IL-17A та IL-10 епітелію ротової порожнини дітей, хворих на цукровий діабет / А. В. Котельбан, О. І. Годованець, Г. Д. Коваль, О. М. Камишний // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – № 1 (13). – С. 56–60. DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96758.
7. Ghosh A. Does periodontitis influence the risk of COVID-19? A scoping review / A. Ghosh, B. Joseph, S. Anil // Clin Exp Dent Res. – 2022. – Vol. 8 (5). – P. 1011–1020. DOI: 10.1002/cre2.584.
8. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study / L. L. Ren,

- Y. M. Wang, Z. Q. Wu [et al.] // *Chin Med J.* – 2020. – Vol. 133 (9). – P. 1015-1024. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000722.
9. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382 (8). – P. 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
10. Pfützner A. Why Do People With Diabetes Have a High Risk for Severe COVID-19 Disease?—A Dental Hypothesis and Possible Prevention Strategy / A. Pfützner, M. Lazzara, J. Jantz // *J Diabetes Sci Technol.* – 2020. – Vol. 14 (4). – P. 769–771. DOI: 10.1177/1932296820930287.
11. COVID-19 (coronavirus): Long-term effects. Mayo Clinic. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>.
12. Microcirculatory, Endothelial, and Inflammatory Responses in Critically Ill Patients With COVID-19 Are Distinct From Those Seen in Septic Shock: A Case Control Study / S. D. Hutchings, J. Watchorn, F. Trovato [et al.] // *Shock.* – 2021. Vol. 55 (6). – P. 752–758. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001672.
13. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
14. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
15. Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections / T. Okabayashi, H. Kariwa, S. Yokota [et al.] // *J Med Virol.* – 2006. – Vol. 78 (4). – P. 417–424. DOI: 10.1002/jmv.20556.
16. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71 (15). – P. 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
17. Sahni V. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection / V. Sahni, S. Gupta // *Med Hypotheses.* – 2020. – No. 144. – 109908. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109908.
18. Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response / A. Mohan, V. A. Iyer, D. Kumar [et al.] // *Life (Basel).* – 2023. – Vol. 13 (11). – P. 2121. DOI: 10.3390/life13112121.
19. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes / J. T. England, A. Abdulla, C. M. Biggs [et al.] // *Blood Rev.* – 2021. – Vol. 45. – P. 100707. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100707.
20. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications / G. Iannaccone, R. Scacciavillani, M. G. Del Buono [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2020. – Vol. 10 (5). – P. 277–287. DOI: 10.1159/000509483.
21. Wu J. T. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study / J. T. Wu, K. Leung, G. M. Leung // *Lancet.* 2020. – Vol. 395 (10225). – P. 689–697. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
22. Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test / J. An, X. Liao, T. Xiao [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8 (17). – P. 1084. DOI: 10.21037/atm-20-5602.
23. Clinical characteristics and prediction analysis of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test / Q. Li, L. Shuai, L. Tan [et al.] // *Am J Transl Res.* – 2021. – Vol. 13 (12). – P. 14157–14167. PMID: 35035761; PMCID: PMC8748099.
24. Recurrent COVID-19 infection in a health care worker: a case report / J. Garg, J. Agarwal, A. Das, M. Sen // *J Med Case Rep.* – 2021. – Vol. 15 (1). – P. 363. DOI: 10.1186/s13256-021-02881-8.
25. Reinfection or Reactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review / X. Tang, S. S. Musa, S. Zhao, D. He // *Front Public Health.* – 2021. – Vol. 9. – 663045. DOI: 10.3389/fpubh.2021.663045.
26. Cheng W. C. The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis / W. C. Cheng, F. J. Hughes, L. S. Taams // *J Clin Periodontol.* – 2014. – Vol. 41 (6). – P. 541–549. DOI: 10.1111/jcpe.12238.
27. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction / D. Graves // *J Periodontol.* – 2008. – Vol. 79 (8 Suppl). – P. 1585–1591. DOI: 10.1902/jop.2008.080183.
28. The knowns and unknowns of long COVID-19: from mechanisms to therapeutical approaches / R. Gheorghita, I. Soldanescu, A. Lobiuc [et al.] // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1344086. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1344086.
29. RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) / Z. A. Sherif, C. R. Gomez, T. J. Connors [et al.] // *Elife.* – 2023. – Vol. 12. – e86002. DOI: 10.7554/eLife.86002.
30. Unexplained post-acute infection syndromes / J. Choutka, V. Jansari, M. Hornig, A. Iwasaki // *Nat Med.* – 2022. – Vol. 28 (5). – P. 911–923. DOI: 10.1038/s41591-022-01810-6.
31. 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients / I. Doykov, J. Hällqvist, K. C. Gilmour [et al.] // *F1000Res.* – 2020. – Vol. 9. – 1349. DOI: 10.12688/f1000research.27287.2.
32. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification / C. Fernández-de-Las-Peñas, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol. 18 (5). – 2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621.
33. Савельєва Н. М. Кореляційні зв'язки між карієсом зубів і клінічними показниками ротової порожнини в осіб, які перехворіли на COVID-19, із урахуванням психоемоційного стану / Н. М. Савельєва, М. Е. Діасамідзе // *Український стоматологічний альманах.* – 2023. – № 2. – С. 10–14.

©N. O. Gevkaliuk, T. V. Palchevskyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

## Clinical and Pathogenetic Aspects of Oral Cavity Disorders in Patients with Post-COVID Syndrome

**Summary.** The pathogenesis of inflammatory periodontal diseases is based on an immunologically mediated inflammatory response in periodontal tissues under the influence of specific microflora. The new severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) significantly affects the condition of oral cavity organs, particularly the microbiome.

**The aim of the study** – to investigate the relationship between periodontitis and post-COVID syndrome through their cytokine connection, in order to form a basis for recommendations in the COVID era for patients with periodontitis who have an increased risk of adverse consequences.

**Materials and Methods.** A dental examination was conducted on 63 patients aged 25–45 years with a history of COVID-19, of which 47 patients were found to have periodontal tissue lesions (main group). Assessment of periodontal tissue condition was performed clinically, using the combined periodontal index (PI), and radiographic examination. The content of pro-inflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in oral fluid was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results and Discussion.** Determination of periodontal status in patients of the main group showed that mild gingivitis was diagnosed in (19.15 $\pm$ 2.12) % of cases, moderate gingivitis in (25.53 $\pm$ 3.15) %, severe gingivitis in (31.91 $\pm$ 6.26) %, and periodontitis in (23.41 $\pm$ 4.26) % of cases. In patients aged 25–35 years, the frequency of detection of initial forms of inflammatory-destructive processes was (23.08 $\pm$ 4.12) %, generalized periodontitis of II degree – in (12.50 $\pm$ 2.11) %. In patients aged 36–45 years, generalized periodontitis of I degree was diagnosed in (11.53 $\pm$ 1.21) %, II degree – in (41.17 $\pm$ 11.23) %, III degree – in (2.13 $\pm$ 0.12) %. The periodontal index in patients with generalized periodontitis of I degree aged 25–35 years was 0.45 $\pm$ 0.05, in 36–45-year-olds – (0.78 $\pm$ 0.07) points. The radiographic index of gingival recession in 25–35-year-olds was 1.89 $\pm$ 0.21, in the 36–45 age group it was 1.5 times higher. Determination of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  content in the oral fluid of patients showed an increase in their levels by 2.46, 1.83, and 1.45 times respectively, which correlated with the severity of the disease. The content of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 in oral fluid exceeded the values of the same indicator in the control group by 4.37 and 2.21 times respectively, which may indicate a "cytokine storm".

**Conclusions.** One of the pathogenetic mechanisms that occurs in periodontal tissue diseases in the post-COVID period is an increase in the formation of pro- and anti-inflammatory cytokines, which ensures their consistently high level. The common pathogenesis mechanism for periodontal condition and post-COVID syndrome – the "cytokine storm" – is important for finding modern, timely, and correct diagnostic methods, a rational approach to treatment, consistent with evidence-based medicine standards.

**Key words:** COVID-19; post-COVID-19 syndrome; inflammatory periodontal diseases; inflammatory diseases; immune responses; cytokine storm.

### REFERENCES

1. Реpec'ка, O.M., Rozhko, M.M. Skrypnyk, N.V., & Il'nyč'ka, O.M. (2020). Poshyrenist' ta intensyvništ' zahvorjuvan' tkanyn parodonta v osib molodogo viku na tli pervynnogo gipotyreozy [Prevalence and intensity of periodontal tissue diseases in young people with primary hypothyroidism]. *Suchasna stomatologija – Modern dentistry*, 1, 46-48. DOI: 10.33295/1992-576X-2020-1-46 [in Ukrainian].
2. Melnyk, A.L., Dovha, I.M., Khrystian, H.Ye., Radchenko, O.O., Povolokina, I.V., & Kazmirchuk V.V. (2015). Intehralna kharakterystyka infektsiino-zapalnykh zahvoriuvan porozhnyy rota [The integrated characteristic of infectious-inflammatory diseases of the oral cavity]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia - Clinical and experimental pathology*, 1, 215-220. DOI: 10.24061/1727-4338.XIV.1.51.2015.48 [in Ukrainian].
3. Mazur, I., Levchenko, A.-O., Slobodyanyk, M., & Mazur, P. (2022). Suchasni pidkhody do likuvannia zakhvoriuvan parodontu z vykorystanniam mistsevoho preparatu z protyzapalnymi ta antybakterialnymi vlastyvostiamy [Modern approaches to the treatment of periodontal diseases using a topical drug with anti-inflammatory and antibacterial properties]. *Oral and General Health*, 3(3), 47-51. DOI:10.22141/ogh.3.3.2022.124 [in Ukrainian].
4. Nemes, O.M., Honta, Z.M., Slaba, O.M., & Shylyvskyi, I.V. (2021). Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology. *Wiad Lek.*, 74(5), 1262-1267. PMID: 34090302.
5. Fesenko, V.I., & Shvec', S.V. (2016). Dejaki klinichni ta laboratorni pokaznyky perebigu generalizovanogo parodontytu u hvoryh hronichnym virusnym gepatytom B.

[Some clinical and laboratory indicators of the course of generalized periodontal disease in patients with chronic viral hepatitis B] *Materials of the XII international research and practice conference. Sheffild*, 18-22 [in Ukrainian].

6. Kotel'ban, A.V., Godovanec', O.I. Koval', G.D., & Kamyshnyj, O.M. (2017). Osoblyvosti ekspresii' mRNK YL-1 $\beta$ , YL-17A ta YL-10 epiteliju rotovoi' porozhnyy ditej, hvoryh na cukrovyy diabet [Expression of mRNA IL-1 $\beta$ , IL-17A and IL-10 of oral epithelium in diabetic children] *Mizhnarodnyj endokrynologichnyj zhurnal – International endocrinological Journal*, 1(13), 56-60. DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96758 [in Ukrainian].
7. Ghosh, A., Joseph, B., & Anil, S. (2022). Does periodontitis influence the risk of COVID-19? A scoping review. *Clin Exp Dent Res*, 8(5), 1011-1020. DOI: 10.1002/cre2.584.
8. Ren, L.L., Wang, Y.M., Wu, Z.Q., Xiang, Z.C., Guo, L., Xu, T., & Jiang, Y.Z. (2020). Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*, 133(9), 1015-1024. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000722.
9. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., & Zhao, X. (2020). China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382(8), 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
10. Pfützner, A., Lazzara, M., & Jantz, J. (2020). Why Do People With Diabetes Have a High Risk for Severe COVID-19 Disease? - A Dental Hypothesis and Possible Prevention Strategy. *J Diabetes Sci Technol*, 14(4), 769-771. DOI: 10.1177/1932296820930287.
11. COVID-19 (coronavirus): Long-term effects. *Mayo Clinic*. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>.
12. Hutchings, S.D., Watchorn, J., Trovato, F., Napoli, S., Mujib, S.F., Hopkins, P., & McPhail, M. (2021). Microcirculatory, Endothelial, and Inflammatory Responses in Critically Ill Patients With COVID-19 Are Distinct From Those Seen in Septic Shock: A Case Control Study. *Shock*, 55(6), 752-758. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001672.
13. Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L., MacAry, P.A., & Ng, L.F.P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*, 20(6), 363-374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
14. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., & Zhang, L. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
15. Okabayashi, T., Kariwa, H., Yokota, S., Iki, S., Indoh, T., Yokosawa, N., Takashima, I., Tsutsumi, H., & Fujii, N. (2006). Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections. *J Med Virol*, 78(4), 417-24. DOI: 10.1002/jmv.20556.
16. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D.S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 71(15), 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
17. Sahni, V., & Gupta, S. (2020). COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses*, 144, 109908. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109908.
18. Mohan, A., Iyer, V.A., Kumar, D., Batra, L., & Dahiya, P. (2023). Navigating the Post-COVID-19 Immunological

Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response // *Life (Basel)*, 13(11), 2121.

DOI: 10.3390/life13112121.

19. England, J.T., Abdulla, A., Biggs, C.M., Lee, A.Y.Y., Hay, K.A.R., Hoiland, L., Wellington, C.L.M., Sekhon, Jamal, S., Shojania, K., & Chen, L.Y.C. (2021). Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*, 45, 100707. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100707.
20. Iannaccone, G., Scacciavillani, R., Del Buono, M.G., Camilli, M., Ronco, C., Lavie C.J., Abbate A., Crea F., Massetti M., & Aspromonte N. (2020). Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. *Cardiorenal Med*, 10(5), 277-287. DOI: 10.1159/000509483.
21. Wu, J.T., Leung, K., & Leung, G.M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689-697. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
22. An, J., Liao, X., Xiao, T., Qian, S., Yuan, J., Ye, H., & Qi, F. (2020). Clinical characteristics of recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. *Ann Transl Med*, 8(17), 1084. DOI: 10.21037/atm-20-5602.
23. Li, Q., Shuai, L., Tan, L., Song, L., Ou, C., Song, X., He, J., Gao, M., Hu, X., Liu Y., Chen H., Zou Z., Yu C., Qin B., & Xu W. (2021). Clinical characteristics and prediction analysis of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. *Am J Transl Res*, 13(12), 14157-14167. PMID: 35035761; PMCID: PMC8748099.
24. Garg, J., Agarwal, J., Das, A., & Sen, M. (2021). Recurrent COVID-19 infection in a health care worker: a case report. *J Med Case Rep*, 15(1), 363. DOI: 10.1186/s13256-021-02881-8.
25. Tang, X., Musa, S.S., Zhao, S., & He, D. (2021). Reinfection or Reactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *Front Public Health*, 9, 663045. DOI: 10.3389/fpubh.2021.663045.
26. Cheng, W.C., Hughes, F.J., & Taams, L.S. (2014). The presence, function and regulation of IL-17 and Th17 cells in periodontitis. *J Clin Periodontol*, 41(6), 541-9. DOI: 10.1111/jcpe.12238.
27. Graves, D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*, 79(8 Suppl), 1585-91. DOI: 10.1902/jop.2008.080183.
28. Gheorghita, R., Soldanescu, I., Lobiuc, A., Caliman Sturdza, O.A., Filip, R., Constantinescu-Bercu, A., Dimian, M., Mangul, S., & Covasa, M. (2024). The knowns and unknowns of long COVID-19: from mechanisms to therapeutical approaches. *Front Immunol*, 15, 1344086. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1344086.
29. Sherif, Z.A., Gomez, C.R., Connors, T.J., Henrich, T.J., & Reeves, W.B. (2023). RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*, 12:e86002. DOI: 10.7554/eLife.86002.
30. Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M., & Iwasaki, A. (2022). Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*, 28(5), 911-923. DOI: 10.1038/s41591-022-01810-6.
31. Doykov, I., Hällqvist, J., Gilmour, K.C., Grandjean, L., Mills, K., & Heywood, W.E. (2020). 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res*, 9, 1349. DOI: 10.12688/f1000research.27287.2.

32. Fernández-de-Las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M.L., & Florencio, L.L. (2021). Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*, 18(5), 2621. DOI: 10.3390/ijerph18052621.
33. Savielieva, N.M., & Diasamidze, M.Ye. (2023). Korelyatsiyni zviazky mizh kariiesom zubiv i

klinichnymy pokaznykamy rotovoi porozhnyny v osib, yaki perekhvorily na COVID-19, iz urakhuvannyam psykhoemotsiynoho stanu [Correlations between dental caries and clinical indicators of oral fluid among patients with covid-19, taking into account the psycho-emotional state]. *Ukrayinsky stomatolohichnyy almanakh – Ukrainian Dental Almanac*, 2, 10-14. DOI:10.31718/2409-0255.2.2023.02 [in Ukrainian].