

УДК 616.314-002-092-02:612.017.1

©С. О. Росоловська

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

## **Статеві аспекти метаболічних змін у тканинах пародонта при його патології**

**Резюме.** У статті наведено аналіз літературних даних щодо проблеми патологічних змін у пародонті за умов гормонального дисбалансу в чоловіків та жінок. Показано, що на сьогодні проблема патології пародонта за умов недостатньої функції статевих залоз не дає відповіді на всі питання науковців, незважаючи на те, що з ростом пухлинних захворювань кількість людей молодого та середнього віку з видаленими гонадами суттєво збільшується. До того ж, наявність значної кількості негативних впливів зовнішнього середовища та супутні захворювання провокують деструктивні зміни як в м'яких, так і у твердих тканинах пародонта, на тлі остеопорозу, який набуває характеру епідемії.

**Ключові слова:** пародонт, гормональний дисбаланс, стать, гонади.

**С. А. Росоловская**

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского»

## **Половые аспекты метаболіческих изменений в тканях пародонта при его патологии**

**Резюме.** В статье наведен анализ литературных данных по проблеме патологических изменений в пародонте в условиях гормонального дисбаланса у мужчин и женщин. Показано, что к настоящему времени проблема патологии пародонта в условиях недостаточной функции половых желез не дает ответа на все вопросы ученых, несмотря на то, что с ростом опухолевых заболеваний количество людей молодого и среднего возраста с удаленными гонадами существенно увеличивается. К тому же, наличие значительного количества негативных воздействий внешней среды и сопутствующие заболевания провоцируют деструктивные изменения как в мягких, так и в твердых тканях пародонта на фоне остеопороза, который приобретает характер эпидемии.

**Ключевые слова:** пародонт, гормональный дисбаланс, пол, гонады.

**S. O. Rosolovska**

HSEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»

## **Gender aspects of metabolic changes in periodontal tissues during its pathology**

**Summary.** The article presents an analysis of literature data regarding the problem of pathological changes in parodontium conditions of hormonal imbalance in men and women. It is shown that nowadays problem of parodontium pathology in low function of genital glands does not answer all the questions of scientists, despite the fact that with the growth of tumors the number of people of young and middle age removed with gonads significantly increases. In addition, the presence of a large number of negative influences of the environment and concomitant diseases provoke destructive changes in the soft and hard tissues in parodontium, against osteoporosis, which becomes endemic.

**Key words:** periodontal, hormonal imbalance, sex, gonads.

Вивченню механізмів розвитку, профілактиці та лікуванню захворювань слизової оболонки порожнини рота, які мають тісний зв'язок з порушенням функції різних органів і систем організму, присвячено велику кількість робіт, які засвідчують, що слизова оболонка порожнини рота постійно піддається впливу різних ендогенних і екзогенних факторів, до того ж вона досить часто є місцем прояву захворювань різних органів і систем організму [9, 11, 13]. Останнім часом зростає кількість робіт, які свідчать про те, що однією з причин розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота та їх загострення, особливо в старшій віковій групі, є недостатність ендокринних факторів [16, 22]. Клініцисти відзначають, що ураження слизової оболонки порожнини рота в жінок зустрічаються частіше, ніж у чоловіків, а штучна (променева, хірургічна) кастрація часто призводить до запальних та дистрофічних процесів у слизовій оболонці ясен, явищ атрофії слизової оболонки, остеопорузу зубощелепної системи [34]. Відомо, що естрогени мають широкий спектр біологічної дії: стимулюють кровообіг, регідратацію, підсилюють синтез колагену, забезпечують гідрофільність тканин, поліпшують реологічні властивості крові, впливають на процеси перекисного окиснення ліпідів і антиперекисну систему захисту [2, 4]. Недостатність цих ефектів у тканинах при зниженні рівня естрогенів сприяє патологічним змінам у тканинах. З огляду на це, стає зрозумілим, чому в жінок при клімаксі, інфантилізмі, первинній аменореї, посткастраційному синдромі виникає атрофія слизової оболонки порожнини рота, її анемія, в'ялоперебігаючі запальні процеси, що розвиваються за типом гіпореактивних, які стійкі до лікарських засобів і важко піддаються лікуванню [7, 8]. Доказом тісного зв'язку захворювань слизової оболонки порожнини рота з функцією статевих залоз є позитивний ефект при їхньому лікуванні статевими гормонами [10, 20, 24]. За даними Riggs (2000), у жінок із захворюваннями яєчників, які супроводжуються зниженням рівня естрогенів, погіршується ефективність регуляторних процесів на рівні гемоциркуляції, внаслідок чого виникають дегенеративні зміни епітелію і сполучної стромы слизової оболонки порожнини рота [48]. Це частково пояснює недостатню ефективність лікування і профілактики захворювань пародонта при гіпо-

естрогенії, що спонукає до більш глибокого вивчення закономірностей розвитку патологічних змін у слизовій оболонці порожнини рота за таких умов [35].

У роботах, які висвітлюють участь естрогенів у функціонуванні тканин пародонта, багато тих, що присвячені запаленню, яке найчастіше супроводжує патологію пародонта. Такі дослідження дозволили встановити, що естрогени реалізують свої ефекти в тканинах пародонта за посередництва  $\alpha$ - та  $\beta$ -естрогенових рецепторів на рівні геному, зв'язуючись із ядерними рецепторами. В експериментах на культурах тканин пародонта мишей встановлено їхню здатність впливати та стимулювати протизапальні цитокіни, що пов'язують із  $\beta$ -естрогеновими рецепторами, а  $\alpha$ -естрогеновим рецепторам притаманні імуносупресорна активність. Відтворення дефіциту статевих гормонів шляхом гонадектомії, незважаючи на здатність естрогенів регулювати проліферативну активність клітин та колагеноутворення, не викликало жодних змін висоти альвеолярної кістки та стану з'єднувального епітелію, що автори пов'язують із особливістю фізіології гризунів [43]. Варто зазначити, що описані функціональні ефекти не залежать від прогестерону [41].

Даних стосовно ролі андрогенів у розвитку патології пародонта в чоловіків значно менше. Наявні демонструють їхній вплив через призму негативного впливу куріння на стан ясен. Зокрема, встановлено, що нікотин, ініціюючи оксидативні процеси в м'яких тканинах пародонта, крім того проявляє інгібуючий вплив на здатність тестостерону та андростендіону підтримувати антиоксидантний потенціал [54]. Крім того, тестостерону притаманна протизапальна активність. Про це свідчать дані досліджень, в яких описуються тяжкі варіанти перебігу пародонтиту на тлі низького рівня тестостерону та високого рівня гонадотропного гормону [31, 42, 53]. Встановлено, що тяжкий перебіг пародонтиту в чоловіків з дефіцитом статевих гормонів можна пояснити ще й здатністю тестостерону зменшувати запальний процес шляхом впливу на клітини запалення, їхню активність у зоні пошкодження. Таку закономірність доведено стосовно періостальних фібробластів, що визначає ефективність протизапальної терапії при пародонтиті та гінгівіті. Саме з ефективністю впливу тестостерону пов'язують зменшення гіпер-

пластичних процесів у ротовій порожнині при запаленні пародонта [50]. Окрім прямого, тестостерон проявляє ще й опосередкований вплив на активність запалення тканин пародонта. Йому, як і естрогенам, притаманна здатність впливати на протизапальні ефекти глюкокортикоїдів [51].

Говорячи про позитивний вплив тестостерону на стан ясен, варто зазначити й негативні його впливи. Доведено, що тривале застосування анаболічних стероїдів у бодібілдингу має й несприятливі ефекти. Саме зі збільшенням анаболічного ефекту тестостерону та синтетичних його аналогів пов'язують гіперпластичні процеси в яснах, про що повідомляють стоматологам спеціалісти зі спортивної медицини [46].

Про важливу роль тестостерону в регулюванні стану тканин пародонта свідчать результати експериментів на тваринах, які демонстрували, що зниження рівня тестостерону, спричинене орхідектомією, провокує втрату кісткової маси щелеп при накладанні на них лігатури [53]. Морфологічно підтверджено наростання деструктивних змін в кістці щелепи з поглибленням дефіциту статевих гормонів [42]. Така ж закономірність підтверджується і в людей. Американські вчені показали, що у пацієнтів чоловічої статі, які страждали від хронічного пародонтиту, значна втрата зубів асоціювалася зі зниженням мінеральної щільності кісток щелеп на тлі низького рівня тестостерону в крові [27]. Тяжкий перебіг пародонтиту у зв'язку зі зниженням рівня тестостерону і значна втрата зубів підтверджують дослідженнями стану пародонта в старих чоловіків. Вікове згасання функціональної активності гонад, що призводить до зниження рівня андрогенів, є підґрунтям для суттєвого зменшення загальної маси кісток, у тому ж числі й щелеп [49].

Із цими даними повністю узгоджуються й інші, про те в чоловіків репродуктивного віку частіше виникає вторинний остеопороз. Його розвитку сприяє гіпогонадізм. Дефіцит андрогенів клінічно і лабораторно діагностується дуже тяжко, так як відсутня чітка симптоматика недостатності тестостерону, і нерідко відмічаються хибні результати гормональних тестів. Однак наявність остеопенічного синдрому все ж може бути свідченням даної патології [25, 33, 38, 44, 55]. Застосування замісної терапії андрогенами з метою профілактики остеопорозу викликає багато запитань через

ускладнення, які супроводжують таку терапію (кардіоваскулярні порушення, тромбоз, рак простати). Вважається ефективною та доцільною така терапія в умовах суттєво вираженого гіпогонадізму при тяжких формах остеопорозу в людей похилого віку з поєднанням у такому комплексі з вітаміном D [40].

Відомо, що андрогени відіграють важливу роль у формуванні кісткової тканини безпосередньо та опосередковано. Вони проявляють свій вплив на кісткоутворення за рахунок підвищення синтезу інсуліноподібного фактора росту I і збільшення кількості рецепторів до інсуліноподібного фактора росту II на остеобластах [14, 26]. На сьогодні вважається важливим для діагностики стану кісток різної локалізації, в тому ж числі й пародонта, при його патології дослідження вмісту андрогенів для діагностики порушень, вибору способів та засобів лікування і формування прогнозу [19, 55].

Раніше існувала поширена точка зору, що остеопороз — це захворювання, поширене серед жінок [15, 21, 52]. На даний час немає сумнівів про те, що з віком у чоловіків, так само як і у жінок, відбувається втрата кісткової маси, що може бути причиною переломів навіть при мінімальній травмі. Старіння чоловічої когорти людської популяції стосується не лише жителів розвинених країн. Фактично, більш ніж кожен четвертий житель України перебуває у віковій групі 50 років та старше. На сьогодні все активніше піднімається проблема вікової андропаузи/гіпогонадізму. Епідеміологічні дослідження доводять наявність тісного зв'язку між віком та остеопорозом. Разом з тим, основна увага вчених, зокрема в Україні, прикута до остеопорозу та його наслідків у жіночій когорті. Остеопороз характеризується зниженням щільності кісткової тканини, в результаті чого зростає ризик і частота переломів різної локалізації, системних переломів. Незважаючи на значний інтерес до даної проблеми, на сьогодні остаточно не визначені соціально-економічні аспекти наслідків остеопорозу для нашої держави, хоча є розуміння необхідності попередити цю проблему на рівні профілактичних заходів [17, 36].

Незважаючи на те, що проблема остеопорозу за сучасною статистикою менш характерна для осіб чоловічої статі, кожен третій випадок перелому стегна відбувається у чоловіка. Цікавими є дані різних авторів про частоту переломів різної локалізації в чоловіків

50-річного віку. За цими даними переломи передпліччя реєструються в 2,5 % чоловіків, переломи хребта — у 5 %, переломи шийки стегна — в 6 % пацієнтів чоловічої статі. Важливо зазначити, що переломи шийки стегна у чоловіків, зумовлені остеопорозом, складають 30 % від загального числа переломів цієї локалізації. Серед переломів, що сталися в результаті мінімальної травми або за її відсутності в 57 % виникають в хребті, у 34 % — переломи кінцівок. Крім того, рівень смертності після переломів стегна у чоловіків навіть більш високий порівняно з жінками [28, 55].

Важливо зазначити, що абсолютне число чоловіків із різними переломами, що відбуваються внаслідок остеопорозу, неухильно зростає у зв'язку зі старінням популяції. Загальною характеристикою цього є порушення гормонального балансу внаслідок вікового згасання функціональної активності статевих залоз. Зважаючи на їхню роль в метаболізмі кісток, закономірною видається втрата кісткової маси у старіючих чоловіків. Цьому сприяє не лише порушення балансу вільного естрадіолу і тестостерону в крові. Велике значення мають конституціональні фактори (астенічна статура), низький вміст кісткової маси в період пубертату, нестача фізичної активності. Саме це стало підставою для популяризації та переоцінки методу дослідження мінеральної щільності кісткової тканини як одного з найбільш інформативних для діагностики остеопорозу, що активно використовується і в стоматологічній практиці [3, 47].

Серед причин розвитку остеопорозу в чоловіків з віком важливе місце займають хвороби, розвиток яких ґрунтується на гіперактивації надниркових залоз. Механізм цих порушень полягає в негативному впливі глюкокортикоїдів та надлишку адреналіну, що має наслідком втрату кісткової маси та часті переломи кісток [29].

Традиційно максимальна увага науковців прикута до стану кісток у жіночій когорті, що зумовлено збільшенням тривалості життя та кількості жінок похилого віку. З огляду на це та застосування замісної терапії статевими гормонами зростає потреба в наукових дослідженнях, які давали б відповідь на велику кількість питань стосовно впливу дефіциту естрогенів на функціонування кісток та їхню репаративну активність. Відомо, що дефіцит естрогенів, характерний для постменопау-

зального остеопорозу, прискорює процеси ремоделювання, сприяє виникненню дисбалансу між резорбцією і формуванням кісткової тканини, прискореної втрати кісткової маси, розвитку остеопорозу та його ускладнень [1, 6]. У даний час можна лише з упевненістю стверджувати, що зниження мінералізації скелета підсилює патологічні зміни в пародонті й твердих тканинах зубів [12]. Останнім часом суттєво зросла кількість наукових повідомлень, які відображають тісний взаємозв'язок остеопорозу з хворобами пародонта у жінок постменопаузального періоду [18, 24, 30]. Зокрема, встановлено, що з настанням фізіологічної менопаузи в результаті зниження вмісту естрогенів у крові зменшується щільність кісток, що стає підґрунтям для прогресування дистрофічно-деструктивних змін в тканинах пародонта [32, 39], прискорення резорбції альвеолярного відростка та погіршення перебігу пародонтиту [56]. Варто зазначити, що з віком функція яєчників не згасає повністю. Встановлено, що навіть при тривалій постменопаузі в яєчниках не зупиняється повністю процес дозрівання фолікулів, і, хоча вони в цьому періоді життя жінки не досягають повної зрілості, в організм продовжує безперервно поступати певна кількість естрогенів. Крім того, виявлено, що навіть в пізньому постменопаузальному періоді яєчники секретують також і андрогени, які є джерелом утворення естрогенів і проявляють анаболічну дію [23], що пояснює поступове наростання з віком порушень стану кісткової системи. Узагальнення таких даних перш за все доводить негативний вплив вікового дефіциту статевих гормонів на стан кісткової системи загалом та пародонта зокрема, що обґрунтовує наукові пошуки ефективних засобів корекції з метою зменшення негативних його проявів [37, 45].

Узагальнюючи наявні в доступній науковій літературі дані, варто зазначити, що проблема дослідження патологічних змін в пародонті є актуальною. Найбільша кількість робіт, що відображає цю проблему, стосується запального процесу. При цьому дистрофічні зміни в тканинах пародонта іншого генезу досліджені недостатньо. З огляду на збільшення тривалості життя сучасної людини створюються проблеми ефективного лікування. Усе це підтверджує актуальність наукових досліджень, спрямованих на проведення більш глибокого та комп-

лексного дослідження сутності гендерних відмінностей у перебігу патології пародонта. Кінцева мета таких досліджень полягає в по-

шуку доступних та дієвих методів та засобів корекції порушень з урахуванням статі та активності гонад.

### Список літератури

1. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений обмена минералов и заболеваний костей. Нарушение метаболизма кальция, фосфора и магния / В. В. Долгов, И. П. Ермакова // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 3. — С. 41—48.
2. Женские половые гормоны как модуляторы гендерных различий в ответе на фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Е. С. Красильникова, Е. Э. Казанцева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — Т. 3, № 5. — С. 83—87.
3. Журочко Е. И. Возможности компьютеризированной рентгеноденситометрии в диагностике структурно-функционального состояния костной системы и тканей пародонта / Е. И. Журочко, В. В. Поворознюк, В. Н. Макаренко // Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти : наук.-практ. конф., 13—14 травня 2004 р. : тези доп. — Ялта : КДМУ, 2004. — С. 166—167.
4. Зайдиева Я. З. Гормональная терапия в климактерии : рекомендации для клинической практики / Я. З. Зайдиева // Здоровье женщины. — 2011. — № 7. — С. 98—101.
5. Замісна гормональна терапія: думка українських спеціалістів / [під ред. І. Дороша] // Ліки України. — 2004. — Т. 80, № 3. — С. 84—86.
6. Козлова М. В. Ремоделирование при атрофии альвеолярной части челюстей у пациентов с остеопеническим синдромом / М. В. Козлова, А. М. Панин, А. М. Мкртумян // Клиническая геронтология. — 2008. — № 2 (14). — С. 30—34.
7. Макаренко В. Н. Особенности структурной организации зубочелюстной системы у женщин с заболеваниями пародонта в зависимости от структурно-функционального состояния костной ткани скелета / В. Н. Макаренко // Український морфологічний альманах. — 2007. — Т. 10, № 4. — С. 114—118.
8. Макаренко В. М. Особливості лікування генералізованого пародонтиту у жінок зі структурно-функціональними порушеннями кісткової тканини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / В. М. Макаренко. — К., 2009. — 18 с.
9. Маличенко С. Б. Системные изменения в климактерии. Роль дефицита кальция и витамина D в формировании постменопаузального симптомокомплекса / С. Б. Маличенко, В. А. Волкова, К. К. Халидова // Современная ревматология. — 2008. — № 1. — С. 20—31.
10. Мащенко И. С. Клинические, биохимические и иммунологические аспекты возникновения начальной степени генерализованного пародонтита / И. С. Мащенко, Ю. В. Чернова, Ю. И. Чарун // Вісн. стоматології. — 2001. — № 3. — С. 8—10.
11. Мельник Н. С. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту при дисфункції цитоподібної залози: вплив на структурно-функціональний стан кісткової тканини альвеолярного відростка : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Н. С. Мельник. — К., 2009. — 20 с.
12. Мерецький В. М. Морфофункціональні особливості структурної перебудови кісток скелета після овариєктомії / В. М. Мерецький, Я. І. Федонюк // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». — 2002. — Вип. 17. — С. 31—35.
13. Морфометрические исследования эпителиоцитов слизистой оболочки щеки крыс после овариозектомии и введения ЕКСО / А. Б. Македон, И. Н. Моисеев, В. Н. Почтарь, В. Я. Скиба // Вісник стоматології. — 2004. — № 1. — С. 11—15.
14. Надь Ю. Г. Частота выявления андрогендефицита на фоне метаболического синдрома у мужчин, взаимосвязи с гормональными нарушениями: научное издание / Ю. Г. Надь // Андрология и генитальная хирургия. — 2011. — № 2. — С. 94—95.
15. Остеопороз зубочелюстной системы на фоне постменопаузального системного остеопороза (обзор литературы) / В. М. Гринин, Ю. А. Дорогокупля, И. Ф. Попкова, С. А. Попков // Стоматология. — 2005. — № 7. — С. 29—34.
16. Оценка влияния гистерэктомии и двусторонней овариозектомии на состояние сердечно-сосудистой системы / А. Н. Андреев, А. В. Акимова, Н. В. Изможерова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV, № 3. — С. 49—53.
17. Поворознюк В. В. Антропометричні індекси та ризик виникнення остеопоротичних переломів у жінок в постменопаузальному періоді / В. В. Поворознюк, О. П. Дмитренко // Вісник морфології. — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 422—423.
18. Поворознюк В. В. Менопауза и остеопороз / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева // Репродуктивная эндокринология : научно-практический медицинский журнал. — 2012. — № 2. — С. 40—47.
19. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142—145.
20. Рибалко А. М. Патогенез остеопенії й остеопорозу в жінок у пре- і постменопаузальному періоді життя : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / А. М. Рибалко. — Донецьк, 2011. — 20 с.
21. Різник Ю. Б. Ультраструктурні порушення гемомікроциркуляції ясен у хворих на генералізований пародонтит / Ю. Б. Різник, І. В. Челпанова, О. В. Наконечна // Практична медицина. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 3—9.
22. Росоловська С. О. Вплив замісної терапії на метаболізм тканин пародонта у гонадектомованих щурів різної статі / С. О. Росоловська // Медична наука-

- 2011: Всеукраїнська науково-практична конференція: матеріали конф. – Полтава, 2011. – С.70.
23. Сметник В. П. Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери-и постменопаузе / В. П. Сметник // Климатерий. – 2005. – № 1. – С. 3–9.
24. Смирнов А. В. Минеральная плотность костной ткани у женщин с ревматоидным артритом в постменопаузальном периоде / А. В. Смирнов // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 48–52.
25. Удовицкая Е.В. Эндокринологические аспекты стоматологии / Е. В. Удовицкая. – М.: Медицина, 1975. – 181 с.
26. Antitumor activity of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in human cancer cells with acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy / F. Ciardiello, R. Bianco, R. Caputo [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 784–793.
27. Banu J. Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men / J. Banu // Drug Des. Devel. Ther. – 2013. – Vol. 7. – P. 849–860.
28. Bikle D. D. Vitamin D regulation of immune function / D. D. Bikle // Vitam. Horm. – 2011. – Vol. 86. – P. 1–21.
29. Califano J. V. Periodontal diseases of children and adolescents / J. V. Califano // Pediatr. Dent. – 2007. – Vol. 27, Suppl 7. – P. 189–196.
30. Correlation study on polymorphisms of vitamin D receptor gene in patients with periodontitis / L. Zhang, H. X. Meng, H. S. Zhao [et al.] // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 37–40.
31. 1,25(OH)<sub>2</sub>D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines / M. Shen, Y. Luo, Y. Niu [et al.] // Bone. – 2013. – Vol. 55, № 2. – P. 400–409.
32. Effect of coenzyme Q10 on the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 in gingival tissue of experimental periodontitis in rats / H. J. Jin, Y. Xue, G. Chen, Z. Y. Wu. // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2013. – Vol. 48, № 11. – P. 660–663.
33. Elevation of vitamin D-binding protein levels in the plasma of patients with generalized aggressive periodontitis / X. Zhang, H. Meng, X. Sun [et al.] // J. Periodontal Res. – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 74–79.
34. Estrogen effect on heart rate variability in hypertensive postmenopausal women / O. R. Brito – Zurita, C. Posadas – Romerob, A. G. Hermsillo [et al.] // Maturitas. – 2003. – Vol. 44, № 1. – P. 39–48.
35. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [Електронний ресурс]. – Strasburg, 1986. – Режим доступу: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/123.htm>
36. Geurs N. Osteoporosis and periodontal disease / N. Geurs // Periodontol. – 2007. – Vol. 44, № 1. – P. 29–43.
37. Gingival crevicular fluid levels of osteoprotegerin (OPG) in premenopausal and postmenopausal women with or without chronic periodontitis / C. Babir, G. Ozcan, D. U. Cebi [et al.] // J. Dent. – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 364–3671.
38. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity / M. Hewison // Vitam Horm. – 2011. – Vol. 86. – P. 23–62.
39. Influence of hormonal variation on the periodontium in women / S. Amar, K. M. Chung // Periodontol. – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 79–87.
40. Jagelaviciene E. The relationship between general osteoporosis of the organism and periodontal diseases / E. Jagelaviciene, R. Kubilius // Medicina (Kaunas). – 2006. – Vol. 42, № 8. – P. 613–618.
41. Khimshiashvili N. B. Expression of parodontal tissue matrix metalloproteinases-1,2 in adolescent and their role in gingival pathology / N. B. Khimshiashvili // Georgian Med. News. – 2013. – Vol. 217. – P. 34–40.
42. Manukhina E. B. Stress-limiting nitric oxide system / E. B. Manukhina, I. Iu. Malyshev // Ross. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova. – 2000. – Vol. 86, № 10. – P. 1283–1292.
43. Nishimura F. Periodontal disease / F. Nishimura, M. Iwashita, A. Yamashita // Nihon Rinsho. – 2012. – Vol. 70, Suppl. 5. – P. 499–502.
44. Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss / R. M. Brennan-Calanan, R. J. Genco, G. E. Wilding [et al.] // J. Dent. Res. – 2008. – Vol. 87, № 4. – P. 323–327.
45. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease / R. Guiglia, O. Di Fede, L. Lo Russo [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 93-95.
46. Periodontal health and caries prevalence evaluation in patients affected by Parkinson's disease [Електронний ресурс] / M. Cicci, G. Risitano, G. Lo Giudice, E. Bramanti // Parkinsons Dis. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 541908, 6 pages. – Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/541908>
47. Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year data from The Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) / L. Rejnmark, P. Vestergaard, C. L. Toffeng [et al.] // Maturitas. – 2004. – Vol. 48, № 3. – P. 307–320.
48. Rivaldo E. G. Alveolar bone loss and aging: a model for the study in mice / E. G. Rivaldo, D. P. Padilha, F. N. Hugo // J. Periodontol. – 2005. – Vol. 76, № 11. – P. 1966–1971.
49. Scardina G. A. Oral microcirculation in postmenopause: a possible correlation with periodontitis / G. A. Scardina, P. Messina // Gerodontology. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 1045–1051.
50. Soory M. Targets for steroid hormone mediated actions of periodontal pathogens, cytokines and therapeutic agents: some implications on tissue turnover in the periodontium / M. Soory // Curr. Drug Targets. – 2000. – Vol. 1, № 4. – P. 309–325.
51. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males / R. Jorde, G. Grimnes, M.S. Hutchinson [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2013. – Vol. 45, № 9. – P. 675–681.
52. The effect of in vitro fertilization on gingival inflammation according to women's periodontal status: clinical data / A. Pavlatou, A. Tsami, N. Vlahos [et al.] //

- J. Int. Acad. Periodontol. — 2013. — Vol. 15, № 2. — P. 36—42.
53. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women / M. Tezal, J. Wactawski-Wende, S. G. Grossi [et al.] // J. Periodontol. — 2000. — Vol. 71, № 9. — P. 1492—1498.
54. Verification of IL-17A and IL-17F in oral tissues and modulation of their expression pattern by steroid hormones / A. Konermann, J. Winter, N. Novak [et al.] // Cell Immunol. — 2013. — Vol. 285, № 1—2. — P. 133—140.
55. Vitamin D binding protein and monocyte response to 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D: analysis by mathematical modeling [Електронний ресурс] / R.F. Chun, B. E. Peercy, J. S. Adams, M. Hewison // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 1. — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3265504/>
56. Zofkova I. Long-term 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D therapy increases bone mineral density in osteopenic women. Comparison with the effect of plain vitamin D / I. Zofkova, M. Hill // Aging Clin. Exp. Res. — 2007. — Vol. 19, № 6. — P. 472—477.

Отримано 16.02.15