

## **АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ О РОЛИ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОСТИ РТА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

**Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Беленчиков А.А., Маргиева О.И.**

*Институт биомедицинских исследований - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: patbiochem@mail.ru*

**Пародонтит, многофакторное хроническое воспалительное заболевание, основано на тревожных взаимодействиях между дисбиотической биопленкой и воспалительной реакцией организма. Пародонтит и сахарный диабет и их сочетание являются распространенными хроническими патологическими процессами в мире, и в России в том числе. Цель обзора – систематизация современных данных об этиопатогенезе воспалительной патологии пародонта и взаимосвязи с сахарным диабетом 2 типа. Диабет способствует развитию чрезмерной воспалительной реакции на микрофлору пародонта. Окислительный стресс является результатом избыточного образования активных форм кислорода и заключается в дисбалансе окислительных и восстановительных процессов. Дисбаланс в окислительно-восстановительной сигнализации приводит к изменениям и модуляции функций ключевых биомолекул. Исследования, оценивающие конечные продукты окисления белков, дезоксирибонуклеиновой кислоты или липидов, антиоксидантные маркеры или ферментативные механизмы антиоксидантной защиты, и использующие различные методы анализа, подтверждают устойчивую связь между сахарным диабетом 2 типа и заболеваниями пародонта с точки зрения чрезмерной выработки активных форм кислорода и их последующих эффектов. Воспалительный процесс усиливается повышением уровня провоспалительных цитокинов, активирующих аутоиммунные процессы. Таким образом, процесс перекисного окисления липидов и нарушение активности антиоксидантной системы приводят к развитию дисфункции эндотелия сосудов, что способствует прогрессированию пародонтита.**

**Ключевые слова:** пародонтит, сахарный диабет, перекисное окисление липидов, активные формы кислорода.

## **ANALYSIS OF LITERATURE DATA ON THE ROLE OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY PATHOLOGY OF THE ORAL CAVITY ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Belenchikov A.A., Margieva O.I.**

*Institute for Biomedical Research - branch of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Vladikavkaz, e-mail: patbiochem@mail.ru*

**Periodontitis, a multifactorial chronic inflammatory disease, is based on the disturbing interactions between dysbiotic biofilm and the body's inflammatory response. The combination of periodontitis and diabetes mellitus are common chronic pathological processes in the world and in Russia as well. The purpose of the review is to systematize modern data on the etiopathogenesis of inflammatory periodontal pathology and the relationship with type 2 diabetes mellitus. Diabetes contributes to the development of an excessive inflammatory response to the periodontal microflora. Oxidative stress is the result of excessive production of reactive oxygen species and consists of an imbalance of oxidative and reduction processes. An imbalance in redox signaling leads to changes and modulation of the functions of key biomolecules. Studies assessing protein oxidation end products, deoxyribonucleic acid or lipids, antioxidant markers or enzymatic antioxidant defense mechanisms and using a variety of assays support a strong association between type 2 diabetes and periodontal disease in terms of excessive production of reactive oxygen species and their subsequent effects. . The inflammatory process is enhanced by an increase in the level of proinflammatory cytokines that activate autoimmune processes. Thus, the process of lipid peroxidation and disruption of the activity of the antioxidant system lead to the development of vascular endothelial dysfunction, which contributes to the progression of periodontitis.**

**Keywords:** periodontitis, diabetes mellitus, lipid peroxidation, reactive oxygen species.

На современном этапе развития медико-стоматологической науки воспалительная патология тканей пародонта занимает значительное место по своей распространённости в мире и является серьёзной медико-социальной проблемой [1]. Второе национальное эпидемиологическое стоматологическое обследование населения из 47 субъектов РФ свидетельствует о распространённости этой патологии в 82% случаев, включая детей (49,2%), по данным МЗ РФ в 2000 году [2, с. 34]. Воспалительные болезни пародонта – пародонтиты, это заболевания зубочелюстной системы. Они могут протекать в острой и хронической формах, сопровождаться прогрессирующим нарушением структуры связочного аппарата с последующей атрофией костной ткани альвеолярной кости [3]. В патогенезе актуальную роль играет воздействие продуктов жизнедеятельности пародонтопатогенных грамотрицательных бактерий, которые располагаются в глубине десневой борозды. Эта патогенная флора формирует образование пародонтального кармана. Воспалительная реакция и изменения иммунитета у больного человека играют как защитную, так и патогенетическую роль [4; 5]. Провоспалительные цитокины, простагландины и гидролазы, расщепляющие белковую молекулу энзимов, стимулируют нарушение плотности соединительной ткани, резорбцию альвеолярной кости и дегенерацию пародонтальной связки. Последствиями этих влияний являются углубление пародонтальных карманов, потеря костной массы и подвижность зубов [6]. Не все воспалительные заболевания доходят до пародонтита, но, как правило, присутствует гингивит. Пародонтит, как многофакторное хроническое воспалительное заболевание, основано на тревожных взаимодействиях между дисбиотической биопленкой и воспалительной реакцией организма хозяина. Иммунная система пациента сама по себе приводит к разрушению тканей из-за обострения иммуновоспалительной реакции хозяина [7]. Сочетание пародонтита и сахарного диабета (СД) является распространенным хроническим патологическим процессом в мире, и в России в том числе. Пародонтит является многофакторным воспалительным заболеванием, связанным с дисбиотическими процессами и образованием биопленок, бляшек, и характеризуется прогрессирующим разрушением опорного аппарата зубов. Вместе с тем сахарный диабет представляет совокупность метаболических процессов, характеризующихся гипергликемией, повышением уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), нарушением секреции инсулина и, как следствие, инсулинорезистентностью [8; 9]. Большинство доступных исследований двунаправленных взаимодействий между сахарным диабетом и пародонтитом основаны на СД-2 типа, поскольку его глобальная распространенность выше, а возраст начала СД-2 типа старше. В совокупности эти факторы повышают риск пересечения диабета и пародонтита. Большинство исследований, изучающих взаимосвязь между СД-2 типа с пародонтитом, ясно показали, что увеличение индекса повреждения пародонта и

увеличение риска развития пародонтита связаны с повышением уровня гликозилированного гемоглобина [10; 11]. Рассматривая влияние СД на возникновение и прогрессирование пародонтита, следует принимать во внимание неадекватный гликемический контроль [11]. Пародонтит был идентифицирован как шестое осложнение сахарного диабета, и его распространенность у пациентов с СД-2 типа более чем в два раза выше, чем у пациентов без диабета. У пациентов с сахарным диабетом наблюдается повышенная тяжесть заболевания. Американская диабетическая ассоциация официально признала эту ассоциацию и рекомендует проводить скрининг на заболевания пародонта в рамках скрининга СД [12]. Было высказано предположение, что окислительный стресс является основным патогенетическим механизмом, способствующим развитию пародонтита у пациентов с СД-2 типа [12-14].

Цель обзора – систематизация современных данных об этиопатогенезе воспалительной патологии пародонта и взаимосвязи с СД-2 типа.

#### **Материалы и методы исследования**

Данный обзор литературы выполнен в соответствии с общепринятыми принципами для анализа стандартных систематических обзоров (PRISMA). Сбор данных литературы осуществлялся в электронных базах: Pubmed, Elibrary, РИНЦ, Cyberleninka, что позволило найти и обработать 37 источников литературного материала за последние 8 лет.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В развитии воспалительной патологии полости рта играет роль генетическая предрасположенность, факторы образа жизни больного, наличие соматических заболеваний и иммунологический статус [1]. Решающую роль играет накопление микробной биопленки в области шейки зубов, по краю десны и, конечно, в поддесневой области, то есть дисбактериоз. Исследователи отмечают влияние гигиенического ухода полости рта и снижение воспаления на 27,3%, при нерегулярном уходе в 33%, а в отсутствие гигиены – в 60,4% [15]. Оценивая биоценоз, следует отметить присутствие микробактериальных представителей более 700 различных видов [16]. Микроорганизмы могут образовывать колонии на поверхности зубов (эмали, дентина), на эпителии слизистой оболочки – образование биоплёнки (зубной налёт) [17]. В здоровой полости рта микробное сообщество находится в гомеостазе с нормальной флорой человека [18; 19]. В процессе колонизации происходит ингибирование нормальной микросреды и поселения патогенов, высвобождение бактериальных веществ и стимуляция иммунитета человека [20]. Образование колоний и воспалительный процесс в области поддесневого кармана и десневой щели не всегда сопровождается пародонтитом. Как правило, ему предшествует дисбиоз, включающий грамотрицательные и протеолитические бактерии и нарушения иммунологической реакции

[21]. Выявлены микробные комплексы пародонтопатогенной микрофлоры. В составе высокопатогенной флоры в основном выделяют следующие: *Campylobacterrectus*, *Eubacteriumnodatum*, *Prevotellaintermedia*, *Peptostreptococcusmicros* и т.д. *Prevotellaintermedia* продуцируют фосфолипазу A<sub>2</sub>, которая влияет на молекулярную структуру фосфолипидов мембраны эпителиальных клеток. Более того, микроорганизмы продуцируют гидролитические ферменты, обеспечивающие формирование пародонтальных абсцессов [22]. АФК играют решающую роль в механизмах противомикробной защиты, передаче клеточных сигналов и регуляции генов. Избыточная продукция АФК приводит к увеличению оксидантной нагрузки и снижению антиоксидантной способности, что приводит к окислительному стрессу в тканях. Кроме того, генерация АФК усиливается при постоянном бактериальном заражении тканей пародонта. Полиморфноядерные нейтрофилы являются критическими компонентами врожденной иммунной системы, поскольку первыми воспалительными клетками накапливаются в десневой борозде и тканях пародонта. В дополнение к защите пародонта от микробной инвазии, эти клетки выделяют мощные лизосомальные ферменты и АФК, которые потенциально вызывают цитотоксические эффекты и способствуют разрушению твердых тканей в результате остеокластогенеза, который отвечает за прогрессирование заболеваний пародонта. Вспомогательная роль принадлежит факторам риска: курение, никотин, изменяющие экспрессию РНК циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в фибробластах десневой ткани [23]. Повышенный окислительный стресс у пациентов с пародонтитом, по-видимому, не ограничивается только тканями пародонта. Системные проявления повышенной окислительной и воспалительной нагрузки также были обнаружены у пациентов с пародонтитом, обеспечивая потенциальный механизм, посредством которого воспаление пародонта может влиять на системный воспалительный статус. Сахарному диабету характерно развитие чрезмерно повышенной, воспалительной реакции на патогенную флору. Во многом это обусловлено образованием конечных продуктов гликирования (AGE). AGE связываются с клеточными рецепторами конечных продуктов гликирования (RAGE) на клетках эндотелия и моноцитах для процесса поглощения, что является важным механизмом защиты при пародонтите. У больных диабетом имеет место усиленный апоптоз, что обеспечивает прогрессирование пародонтита как осложнения основного заболевания. В связи с этим следует отметить, что развитие процессов воспаления в тканях пародонта является важной проблемой в современной стоматологии не только из-за их распространённости, но и неблагоприятного влияния на организм в целом. Патологии полости рта могут провоцировать целый ряд негативных системных изменений, повышающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов, неблагоприятного течения диабета, особенно у беременных [24; 25]. Эндогенная

интоксикация патологической микрофлорой индуцирует развитие дисбаланса в продуцировании метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС), играющих роль в развитии местного и системного воспаления и нарушении иммунитета. Вместе с тем следует отметить наличие фактора риска наследственной предрасположенности в развитии микробиоценоза и ее роли в формировании патологических процессов [26]. Однако данные литературы не всегда однозначны, а порой противоречивы, что определяет необходимость дальнейших исследований. В соответствии с этим важным и актуальным является изучение окислительных процессов и активирования ферментативных антиоксидантов при хронических пародонтитах [27-29]. Основной причиной разрушения тканей пародонта является неадекватная реакция хозяина на микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. Полиморфноядерные лейкоциты, первая линия защиты, убивают микроорганизмы посредством окислительного и неокислительного процессов. Окислительное уничтожение сопровождается образованием активных форм кислорода (АФК): супероксид аниона, гидроксильных радикалов, хлорноватистой кислоты, перекиси водорода и хлорамина, играющих защитную роль. Неокислительное уничтожение опосредуется несколькими лизосомальными ферментами, пептидами и белками. Нейтрофилы становятся гиперактивными, вырабатывают АФК, происходит окислительный стресс для защиты ткани. Образующийся таким образом дисбаланс между протеолитическими ферментами и их ингибиторами, АФК с системами антиоксидантной защиты способствует как разрушению тканей пародонта, так и играет местную защитную функцию [30]. Baltacioglu E. и соавт. провели исследование, в котором предположили, что окислительный стресс, возникающий в результате гиперактивности нейтрофилов, играет патогенетическую роль в тяжелом разрушении пародонта. Различные АФК, такие как гидроксильный радикал ( $\text{OH}\cdot$ ), хлорноватистая кислота ( $\text{HOCl}$ ), преобладают во внеклеточной среде и обеспечивают развитие заболевания. Эти факторы определяются соответствующими методами количественно с использованием маркеров антиоксидантной защиты: каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Недостаточная активность антиоксидантов (АО) приводит к процессу ПОЛ, повреждению ДНК и белковых структур [31].

Таким образом, окислительный стресс является результатом избыточного образования активных форм кислорода (АФК) и заключается в дисбалансе окислительных и восстановительных процессов. Дисбаланс в окислительно-восстановительной сигнализации приводит к изменениям и модуляции функций ключевых биомолекул [32].

Данные исследований, оценивающие конечные продукты окисления белков, ДНК или липидов, антиоксидантные маркеры или ферментативные механизмы антиоксидантной защиты, и использующие различные методы анализа, подтверждают устойчивую связь между

СД-2 типа и заболеваниями пародонта с точки зрения перепроизводства АФК и их последующих эффектов [33-35]. Медиаторы воспаления, связанные с СД-2 типа и одновременно с пародонтитом, такие как провоспалительные цитокины интерлейкин-1-бета, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), способствуют образованию АФК. Более того, гипергликемия и гликирование гемоглобина и белков индуцируют нарушение кислородтранспортной функции и дальнейшее образование АФК. При наличии неадекватной системы антиоксидантной защиты баланс окислительно-восстановительного потенциала смещается в пользу свободных радикалов и развития окислительного стресса [36]. Этот механизм считается одним из основных патогенетических факторов многих патологических процессов в тканях ротовой полости: ксеростомия, пародонтит, синдром жжения во рту и рак полости рта. Избыток АФК нарушает естественный окислительно-восстановительный баланс полости рта, приводя к повреждению ДНК, белков и липидов [37]. Более того, тяжесть разрушения тканей становится выше, когда заболевание пародонта связано с СД-2 типа, что подтверждает роль окислительного стресса в патогенезе воспалительной патологии полости рта [12]. Окислительный стресс тесно связан с развитием хронического периодонтита у лиц с сахарным диабетом. В частности, пациенты с СД-2 типа и лица с сахарным диабетом и пародонтитом демонстрируют значительно более низкую низкомолекулярную антиоксидантную способность плазмы и значительно более высокие уровни карбонильного белка, маркера окислительного стресса, по сравнению с пациентами с пародонтитом, не страдающими сахарным диабетом. Кроме того, уровни высокочувствительного С-реактивного белка значительно выше, что позволяет предположить, что пародонтит связан с повышенным окислительным стрессом и худшим контролем гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Более того, сообщалось, что концентрации AGE в сыворотке крови были значительно выше в группе больных сахарным диабетом по сравнению со здоровыми субъектами с системным статусом.

У больных сахарным диабетом в 100% случаев имеет место пародонтит, хотя морфологические показатели отличаются от болезней тканей пародонта у представителей без сахарного диабета. Для СД характерна выраженная ксеростомия, которой сопутствует изменение бактериального фона полости рта, снижение резистентности организма и слизистой полости рта, в частности. Ведущее место занимает сосудистый компонент в развитии патологии полости рта. Выраженная гиперемия и повышение HbA<sub>1c</sub> приводит к нарушению кислородтранспортной функции эритроцитов, способствуя образованию АФК и развитию окислительного стресса. Активация процесса перекисного окисления липидов приобретает системный характер, включая не только ткани полости рта, но и другие соматические структуры. Продукты липопероксидации – МДА изменяют молекулярную

структуру эндотелиальных клеток слизистой полости рта, приводя к повышению проницаемости, нарушению липид-липидных и липид-белковых взаимодействий и нарушению гемодинамики тканей полости рта. Принимая во внимание избытие мелких и средних сосудов, снабжающих кровью периодонтальную щель, альвеолы зуба и ткани пародонта, следует учесть, что изменения микроциркуляции играют патогенетическую роль. Это характеризуется как ангиопатии, причём следует обозначить, что их развитию предшествует сниженный уровень оксида азота, играющий роль основного вазодилататора. Активные радикалы кислорода препятствуют взаимосвязи между оксигеназным и редуктазным доменами эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что способствует снижению продукции NOdenovo. В этих условиях eNOS начинает продуцировать АФК, поддерживая окислительный стресс. Воспалительный процесс усиливается повышением уровня провоспалительных цитокинов, активирующих аутоиммунные процессы. Запуск аутоиммунных процессов снижает устойчивость организма в целом, и тканей пародонта в том числе. Таким образом, процесс ПОЛ и нарушение активности АОС приводят к развитию дисфункции эндотелия сосудов, что способствует прогрессированию пародонтита.

**Заключение.** Окислительный стресс может быть важным фактором прогрессирования СД и заболеваний пародонта. Из обзора литературы следует, что сопутствующая патология обоих заболеваний может усугублять патологические эффекты окислительного стресса в тканях пародонта. Кроме того, антиоксиданты и препараты против инсулинорезистентности могут ингибировать выработку АФК и подавлять воспаление, что может улучшить заживление ран, усугубляемых гипергликемией. Окислительный статус пациентов с сахарным диабетом, как системный, так и локальный в тканях пародонта, необходимо учитывать как часть режимов лечения. Были предприняты усилия по разработке терапевтических стратегий, направленных на ограничение продукции АФК или увеличение скорости выведения за счет антиоксидантных механизмов у пациентов с сахарным диабетом. Пациенты с сахарным диабетом должны быть проинформированы о повышенном риске развития у них пародонтита. Пародонтальная терапия должна быть ключевым фактором при ведении пациентов с сахарным диабетом и сопутствующим пародонтитом из-за потенциального негативного влияния пародонтита на местный и системный окислительный статус и контроль гликемии. Этим пациентам также следует подчеркнуть важность поддержания оптимального гликемического контроля в попытке свести к минимуму метаболически генерируемые АФК с их последующим негативным воздействием на ткани пародонта.

## Список литературы

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet*. 2017. Vol. 390. no. 10100. P. 1211-1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
2. Янушевич О.О. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние пародонта и слизистой оболочки полости рта. М., 2008. 228 с.
3. Романова Р.О., Зюлькина Л.А., Иванов П.В., Куряев И.И., Кашлевская М.Е. Современные аспекты этиопатогенеза воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) // *Вятский медицинский вестник*. 2022. № 1 (73). С. 96-102. DOI: 10.24412/2220-7880-2022-1-96-102.
4. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T.E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease // *Periodontol 2000*. 2014. Vol. 64. no. 1. P. 7-80. DOI: 10.1111/prd.12002.
5. Dommisch H., Kuzmanova D., Jönsson D., Grant M., Chapple I. Effect of micronutrient malnutrition on periodontal disease and periodontal therapy // *Periodontol 2000*. 2018. Vol.78. no. 1. P. 129-153. DOI: 10.1111/prd.12233.
6. Gasner N.S., Schure R.S. Periodontal Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL) // StatPearls Publishing. 2021. PMID: 32119477.
7. Merle C.L., Lenzen C., Schmalz G., Ziebolz D. Systematic Review on Protocols of Coenzyme Q10 Supplementation in Non-Surgical Periodontitis Therapy // *Nutrients*. 2023. Vol. 15. no. 7. P. 1585. DOI: 10.3390/nu15071585.
8. Papapanou P.N., Sanz M., Buduneli N., Dietrich T., Feres M., Fine D.H., Flemmig T.F., Garcia R.I., Giannobile W.V., Graziani F., Greenwell H., Herrera D., Kao R.T., Kebschull M., Kinane D.F., Kirkwood K.L., Kocher T., Kornman K.S., Kumar P., Loos B.G., Machtei E.E., Meng H., Mombelli A., Needleman I., Offenbacher S., Seymour G.J., Teles R.P., & Tonetti M.S. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions // *Journal of clinical periodontology*. 2018. Vol. 45 (20). P. 162-S170.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36 (1). P. 67-74.
10. Preshaw P.M., Alba A.L., Herrera D., Jepsen S., Konstantinidis A., Makrilakis K., Taylor R. Periodontitis and diabetes: A two-way relationship // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. P. 21-31.



11. Sanz M., Ceriello A., Buyschaert M., Chapple I., Demmer R.T., Graziani F., Herrera D., Jepsen S., Leone L., Madianos P., Mathur M., Montanya E., Shapira L., Tonetti M., Vegh D. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International diabetes Federation and the European Federation of Periodontology // *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018. Vol. 137. P. 231-241.
12. Patil V.S., Patil V.P., Gokhale N., Acharya A., Kangokar P. Chronic Periodontitis in Type 2 Diabetes Mellitus: Oxidative Stress as a Common Factor in Periodontal Tissue Injury // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. Vol. 10. BC12-6.
13. Vincent R.R., Appukuttan D., Victor D.J., Balasundaram A. Oxidative stress in chronic periodontitis patients with type II diabetes mellitus // *European Journal of Dentistry*. 2018. Vol. 12. P. 225-231.
14. Arana C., Moreno-Fernández A.M., Gómez-Moreno G., Morales-Portillo C., Serrano-Olmedo I., de la Cuesta Mayor M.C., Hernández, T.M. Incremento de los parámetros de estrés oxidativo salival en pacientes con diabetes tipo 2: Relación con la enfermedad periodontal // *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017. Vol. 64. P. 258-264.
15. Van der Weijden G.A.F., Dekkers G.J., Slot D.E. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis // *International Federation of Dental Hygienists*. 2019. Vol. 17. no. 4. P. 309-317. DOI: 10.1111/idh.12399.
16. Chattopadhyay I., Verma M., Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer // *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2019. Vol. 18. P. 1533033819867354. DOI:10.1177/1533033819867354.
17. Verma D., Garg P.K., Dubey A.K. Insights into the human oral microbiome // *Archives of Microbiology*. 2018. Vol. 200. no. 4. P. 525-540. DOI: 10.1007/s00203-018-1505-3.
18. Hienz S.A., Paliwal S., Ivanovski S. Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis // *Journal of Immunology Research*. 2015. P. 615486. DOI: 10.1155/2015/615486.
19. Xiao J., Fiscella K.A., Gill S.R. Oral microbiome: possible harbinger for children's health // *Journal of Oral Science*. 2020. Vol. 12. no. 1. P. 12. DOI: 10.1038/s41368-020-0082-x.
20. Larsen T., Fiehn N.E. Dental biofilm infections – an update // *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*. 2017. Vol. 125. no. 4. P. 376-384. DOI:10.1111/apm.12688.
21. Feres M., Teles F., Teles R., Figueiredo L.C., Faveri M. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth // *Periodontol*. 2000. 2016. Vol. 72. no. 1. P. 30-53. DOI: 10.1111/prd.12136.

22. Rafiei M., Kiani F., Sayehmiri K., Sayehmiri F., Tavirani M., Dousti M., Sheikhi A. Prevalence of Anaerobic Bacteria (*P.gingivalis*) as Major Microbial Agent in the Incidence Periodontal Diseases by Meta-analysis // *Journal of Dentistry*. 2018. Vol.19. no. 3. P. 232-242.
23. Lamster I.B., Pagan M. Periodontal disease and the metabolic syndrome // *International Dental Journal*. 2017. Vol. 67. no. 2. P. 67-77. DOI: 10.1111/idj.12264.
24. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016. Т.4. № 11. С. 15-24.
25. Наумова В.Н., Туркина С.В., Маслак Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016. № 2. С. 25-28.
26. Успенская О.А., Кондюрова Е.В., Фадеева И.И. Цитокиновый профиль при лечении хронического генерализованного пародонтита // *Проблемы стоматологии*. 2020. Т. 16. № 4. С. 64-70.
27. Булкина Н.В., Ведяева А.П. Быстро прогрессирующий пародонтит: новые аспекты патогенеза и комплексной терапии // *Пародонтология*. 2012. Т. 65. № 4. С. 13-18.
28. Shang J., Liu H., Zheng Y., Zhang Z. Role of oxidative stress in the relationship between periodontitis and systemic diseases // *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. P. 1210449. DOI: 10.3389/fphys.2023.1210449.
29. Успенская О.А., Спиридонова С.А., Шевченко Е.А., Давтян Г.А. Изменение гормонального фона у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом // *Эндодонтия Today*. 2019. Т. 17. № 4. С. 16-20.
30. Acquier A.B., De Couto Pita A.K., Busch L., Sánchez G.A. Parameters of oxidative stress in saliva from patients with aggressive and chronic periodontitis // *Redox Report*. 2017. Vol. 22. P. 119-126.
31. Baltacıoğlu E., Yuva P., Aydın G., Alver A., Kahraman C., Karabulut E., Akalın F.A. Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis? Oxidative stress index: A new biomarker for periodontal disease // *Journal of periodontology*. 2014. Vol. 85. P. 1432-1441.
32. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 97. P. 55-74.
33. Thomas B., Rao A., Prasad B.R., Kumari S. Serum levels of antioxidants and superoxide dismutase in periodontitis patients with diabetes type 2 // *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2014. Vol. 18. P. 451-455.

34. Vats A., Gourie-Devi M., Verma M., Ramachandran, S., Taneja B., Kukreti R., Taneja V. Identification of L84F mutation with a novel nucleotide change c.255G > T in the superoxide dismutase gene in a North Indian family with amyotrophic lateral sclerosis // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016. Vol. 17. P. 253-259.
35. Vega C.M., Godoy J.M., Barrocas P.R., Gonçalves R.A., De Oliveira B.F., Jacobson L.V., Mourão D.S., Hacon S.S. Selenium levels in the whole blood of children and teenagers from two riparian communities at the Madeira River Basin in the Western Brazilian Amazon // *Biological Trace Element Research.* 2017. Vol. 175. P. 87-97.
36. Oguntibeju O.O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: Examining the links // *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology.* 2019. Vol. 11. P. 45-63.
37. Żukowski P., Maciejczyk M., Waszkiel D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity // *Archives of Oral Biology.* 2018. Vol. 92. P. 8-17.