

Эффективность метформина в снижении выраженности дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с генерализованным пародонтитом в сочетании с преддиабетом

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец

The effectiveness of metformin in reducing the severity of the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with generalized periodontitis in combination with prediabetes

D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: преддиабет, генерализованный пародонтит, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, метформин, лечение.

Резюме

Эффективность метформина в снижении выраженности дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с генерализованным пародонтитом в сочетании с преддиабетом

Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей, С.М. Горобец

Цель исследования: изучение динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом в сочетании с преддиабетом на фоне комплексного лечения с использованием метформина.

Материал и методы: обследовано 96 пациентов основной группы с генерализованным пародонтитом хронического течения, I-II степени тяжести на фоне преддиабета, проявляющегося формированием метаболического синдрома. Контрольную группу составили 33 больных с клинически

Крючков Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Романенко Инесса Геннадьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Джерелей Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: andru2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Горобец Светлана Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: gorobets0869@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

интактным пародонтом, не имеющих признаков преддиабета. В группу сравнения были включены 32 больных генерализованным пародонтитом без сопутствующей общесоматической патологии. Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы, в одной из них стандартное лечение генерализованного пародонтита сочеталось с применением метформина.

Результаты: У пациентов основной группы анализ уровня интерлейкина-1 β в ротовой жидкости выявил достоверное его повышение, по сравнению с группой контроля, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α по сравнению как с группой контроля, так и группой сравнения. Уровень противовоспалительного интерлейкина-4 в основной группе был в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). После проведенного лечения в обеих подгруппах пациентов, нами наблюдалось уменьшение клинических проявлений воспалительно-деструктивных изменений в пародонте, что сопровождалось достоверным снижением выраженности цитокинового дисбаланса. На фоне комплексного лечения с использованием метформина было достигнуто достоверное снижение в ротовой жидкости уровня интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и увеличение содержания интерлейкина -4.

Выводы: Наличие ранних нарушений углеводного обмена у больных генерализованным пародонтитом ассоциируется с достоверным увеличением в ротовой жидкости уровней провоспалительных цитокинов и снижением противовоспалительного интерлейкина -4. Использование с целью коррекции нарушений углеводного обмена и профилактики сахарного диабета метформина ассоциировалось с уменьшением существующего цитокинового дисбаланса, способствовало повышению эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита и достижению стойкой ремиссии.

Ключевые слова: преддиабет, генерализованный пародонтит, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, метформин, лечение.

Abstract

The effectiveness of metformin in reducing the severity of the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with generalized periodontitis in combination with prediabetes

D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley, S.M. Gorobets

Objective: to study the dynamics of the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in the oral fluid of patients with generalized periodontitis in combination with prediabetes against the background of complex treatment with metformin.

Material and Methods: 96 patients of the main group with generalized periodontitis of a chronic course, I-II severity degree against the background of prediabetes, manifested by the formation of metabolic syndrome, were examined. The control group consisted of 33 patients with clinically intact periodontal disease without signs of prediabetes. The comparison group included 32 patients with generalized periodontitis without concomitant general somatic pathology. The patients of the main group were divided into two subgroups, in one of them the standard treatment of generalized periodontitis was combined with the use of metformin.

Results: In the patients of the main group, the analysis of the level of interleukin-1 β in the oral fluid revealed a significant increase in comparison with the control group, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α compared to both the control group and the comparison group. The level of anti-inflammatory interleukin-4 in the main group was 1.9 times lower than in the control group ($p < 0.05$). After the treatment in both subgroups of patients, we observed a decrease in the clinical manifestations of inflammatory and destructive changes in the periodontium, which was accompanied by a significant decrease in the severity of cytokine imbalance. Against the background of complex treatment with metformin, a significant decrease in the level of interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor- α and an increase in the content of interleukin -4 in the oral fluid was achieved.

Conclusions: The presence of early disorders of carbohydrate metabolism in patients with generalized periodontitis is associated with a significant increase in the levels of pro-inflammatory cytokines in the oral fluid and a decrease in anti-inflammatory interleukin-4. The use of metformin for the correction of disorders of carbohydrate metabolism and the prevention of diabetes mellitus was associated with a decrease in the existing cytokine imbalance, contributed to an increase in the effectiveness of complex treatment of generalized periodontitis and the achievement of stable remission.

Key words: prediabetes, generalized periodontitis, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, metformin, treatment.

Ранние нарушения углеводного обмена, характерные для преддиабета, выявляются у 19,3% взрослого населения Российской Федерации и тесно коррелируют с абдоминальным ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями и ранним атеросклерозом [1,2]. Результаты проспективного Фрамингемского исследования показали, что с увеличением объема жировой ткани возрастает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и уровень общей смертности [3]. Доказано, что данная взаимосвязь обусловлена нарушениями метаболизма абдоминальной жировой ткани, способствующими развитию дисфункции эндотелия, субклинического воспаления, вызванного высоким уровнем макрофагов, провоспалительных цитокинов, фиброзом внеклеточного матрикса [4,5]. Характерные для преддиабета метаболические нарушения носят системный характер, способствуют структурным и функциональным изменениям различных периферических тканей, в т.ч. тканей пародонта. В связи с чем, актуальна проблема повышения эффективности комплексного лечения генерализованного пародонтита (ГП) у больных с ранними нарушениями углеводного обмена, предшествующими клинической манифестацией сахарного диабета [6].

Системные гормональные и метаболические нарушения, сопровождающие преддиабет, способствуют активации воспаления в тканях пародонта, микроциркуляторным нарушениям, изменениям минерального обмена и метаболизма костной ткани, что требует разработки патогенетически обоснованного лечения заболеваний пародонта у данной категории больных [7]. Отсутствие воздействия на патогенетические механизмы формирования воспалительных изменений в тканях пародонта, которые обусловлены формирующейся инсулинорезистентностью, может способствовать увеличению продолжительности лечения и повышению вероятности рецидивов ГП [8]. Применение в лечении пациентов с преддиабетом метформина доказано способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению риска развития сахарного диабета [9,10].

Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что развитие патологического процесса у больных пародонтитом сопровождается дисбалансом цитокинов в жидкости десневых каналов, который характеризуется значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и снижением содержания противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4) [11,12]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ФНО- α так же расцениваются как локальные регуляторы, увеличивающие резорбцию костной ткани, установлено, что ИЛ-4 подавляет остеопороз, что обуславливает необходимость использования в комплексном лечении ГП остеотропной терапии, способствующей повышению адаптационных и компенсаторных возможностей костной ткани [13].

Проблема наличия цитокинового дисбаланса, его особенностей, степени выраженности у больных ГП на фоне ранних нарушений углеводного обмена, при отсутствии признаков собственно сахарного диабета, практически не изучена. Не изучена возможность снижения выраженности воспалительно-деструктивных изменений в пародонте под влиянием патогенетической терапии с применением препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину.

Цель исследования

Изучение динамики уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных ГП в сочетании с преддиабетом на фоне комплексного лечения с использованием метформина.

Материал и методы

Обследовано 96 пациентов с ГП хронического течения, I-II степени тяжести на фоне преддиабета, проявляющегося формированием метаболического синдрома (МС). Диагноз ГП устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Диагноз МС устанавливался на основании критериев Международной федерации диабета, 2009 г.

Критериями исключения из исследования являлись: установленный диагноз сахарного диабета, артериальная гипертензия III стадии, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Контрольную группу составили 33 больных с клинически интактным пародонтом, не имеющих признаков преддиабета. В группу сравнения были включены 32 больных ГП без сопутствующей общесоматической патологии. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу: мужчины, в возрасте 40-55 лет.

Концентрацию интерлейкинов в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноклональных антител. Применялись наборы реактивов «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» «Интерлейкин-1 β -ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия), в соответствии с инструкцией производителя. ИФА проводился с использованием микропланшетного фотометра для ИФА LabLine-022 (Австрия).

В зависимости от используемых методов лечения, больные основной группы исследования были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А, подгруппа В. Всем больным основной группы проводилось первичное пародонтологическое лечение (ППЛ). Учитывая, что особенностями патогенеза ГП на фоне МС является активация системного воспаления, обусловленная каскадом метаболических нарушений, вызванных снижением чувствительности тканей к инсулину, в комплексном лечении пациентов подгруппы А был использован препарат мет-

формин («Сиофор») 500 мг в сутки в течение 6 месяцев. Пациентам подгруппы В проводилось только ППЛ. Оценка эффективности лечения проводилась через 30 дней, отдаленные результаты были прослежены через 12 месяцев.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью методов стандартного пакета программ Microsoft Excel и Statistica V.6. Достоверным различием между полученными результатами считали значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Нами были изучены уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в ротовой жидкости у пациентов с ГП на фоне преддиабета, у больных с ГП не имеющих клинических признаков инсулинорезистентности и у лиц с клинически интактным пародонтом.

Результаты исследования уровней изучаемых цитокинов ротовой жидкости представлены в таблице 1.

Анализ уровня интерлейкина-1 β в ротовой жидкости выявил достоверное его повышение, по сравнению с группой контроля, в обеих группах пациентов с ГП. Содержание ИЛ-1 β в ротовой жидкости у больных основной группы ($188,11 \pm 28,52$ пкг/мл) и группы сравнения ($190,71 \pm 26,52$ пкг/мл) было в 1,6 раза выше, чем у лиц с интактным пародонтом ($117,01 \pm 4,38$ пкг/мл), что согласовывается с данными литературы о характерном для ИЛ-1 β росте при развитии ГП. В тоже время, сравнивая уровень ИЛ-1 β в основной группе и у лиц с ГП без признаков МС, достоверной разницы выявлено не было.

Содержание провоспалительного цитокина – ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы и группы сравнения было, так же, достоверно выше содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости лиц контрольной группы. Так, уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы ($287,88 \pm 24,15$ пкг/мл) был в 1,3 раз выше уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости лиц группы контроля ($216,51 \pm 20,71$ пкг/мл, $p < 0,05$). Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных группы сравнения ($255,22 \pm 22,42$ пкг/мл) – в 1,1 раза выше, чем у лиц с интактным пародонтом ($216,51 \pm 20,71$ пкг/мл, $p < 0,05$).

Уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости больных основной группы значимо отличался, и был достоверно выше, чем в группе сравнения – ($287,88 \pm 24,15$ пкг/мл) и ($255,22 \pm 22,42$ пкг/мл, $p < 0,05$) соответственно. Достоверная разница в содержании ИЛ-6 в группах пациентов с ГП, вероятно обусловлена особенностями цитокинового дисбаланса в условиях инсулинорезистентности.

Определение уровня ФНО- α в ротовой жидкости показало достоверное повышение его содержания в обеих группах больных с ГП, по сравнению с группой контроля. Уровень ФНО- α в ротовой жидкости больных основной группы ($201,56 \pm 9,96$ пкг/мл)

в 2,8 раза превышал таковой в группе контроля ($69,65 \pm 6,46$ пкг/мл). Различие было достоверным и в группах пациентов с ГП. Так, в основной группе содержание ФНО- α составляло ($201,56 \pm 9,96$ пкг/мл), в группе сравнения – ($159,25 \pm 9,86$ пкг/мл, $p < 0,05$) и превышало уровень данного цитокина в ротовой жидкости больных ГП без МС в 1,2 раза.

Нами было выявлено достоверное снижение содержания противовоспалительного интерлейкина-4 в ротовой жидкости пациентов основной группы и группы сравнения, в сопоставлении с лицами с интактным пародонтом. Уровень ИЛ-4 в основной группе составлял ($5,76 \pm 1,13$ пкг/мл), что в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля ($11,39 \pm 1,58$ пкг/мл, $p < 0,05$). Содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости больных группы сравнения ($6,23 \pm 1,28$ пкг/мл) в 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе ($11,39 \pm 1,58$ пкг/мл, $p < 0,05$). При этом, содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости больных основной группы и группы сравнения достоверно не различалось.

После проведенного лечения в обеих подгруппах пациентов, нами наблюдалось уменьшение клинических проявлений воспалительно-деструктивных изменений в пародонте, что сопровождалось достоверным снижением выраженности цитокинового дисбаланса. Было достигнуто, на фоне различных режимов лечения, достоверное снижение в ротовой жидкости уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и увеличение содержания ИЛ-4. Однако, степень достигнутых изменений цитокинов в исследуемых подгруппах была не одинаковой.

Динамика уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных ГП, в сочетании с МС, до и после лечения представлена в таблице 2.

Анализ полученных результатов показал, что уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в ротовой жидкости больных, достоверно не различавшийся до лечения, после проведенного лечения наиболее выражено снизился в подгруппе А и составил ($146,78 \pm 20,02$ пкг/мл). Но при этом, более высокий уровень ИЛ-1 β в подгруппе В ($157,07 \pm 25,64$ пкг/мл) достоверно не отличался от достигнутого уровня в группе А. В обеих исследуемых группах снижение уровня ИЛ-1 β не достигло уровня данного показателя у лиц с интактным пародонтом.

После проведенного лечения во всех подгруппах наблюдалось достоверное снижение в ротовой жидкости уровня ИЛ-6. В подгруппе А уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости до лечения составлял ($290,29 \pm 19,28$ пкг/мл), после лечения снизился в 1,28 раза и составил ($225,92 \pm 25,46$ пкг/мл, $p < 0,001$). В подгруппе В наблюдалось наименьшее снижение содержания ИЛ-6 в ротовой жидкости на фоне лечения: с ($281,1 \pm 30,99$ пкг/мл) до ($263,98 \pm 30,13$ пкг/мл, $p < 0,05$) после проведенного ППЛ, т.е в 1,06 раза. Достигнутый уровень ИЛ-6 в подгруппе А был высоко достоверно ниже, чем в подгруппе В ($p < 0,001$). При этом, достигнутый результат в подгруппе А ($225,92 \pm 25,46$ пкг/мл) достоверно не отличался

Табл.1

Уровень интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-4, фактора некроза опухоли- α в ротовой жидкости пациентов изучаемых групп, (M \pm m)

Интерлейкины	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
ИЛ-1 β (пкг/мл)	188,11 \pm 28,52*	190,71 \pm 26,52*	117,01 \pm 4,38
ИЛ-6 (пкг/мл)	287,88 \pm 24,15* **	255,22 \pm 22,42*	216,51 \pm 20,71
ИЛ-4(пкг/мл)	5,76 \pm 1,13*	6,23 \pm 1,28*	11,39 \pm 1,58
ФНО- α (пкг/мл)	201,56 \pm 9,96* **	159,25 \pm 9,86*	69,65 \pm 6,46

Примечание:

- 1) * – p<0,05 по отношению к группе контроля;
- 2)** – p<0,05 по отношению к группе сравнения;
- 3) n – количество пациентов в группе.

Табл. 2

Изменение на фоне лечения уровней про- и противовоспалительных цитокинов в ротовой жидкости больных генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом, (M \pm m)

Интерлейкины	Группа А (n=33)		Группа В (n=31)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1 β (пкг/мл)	195,7 \pm 24,53	146,78 \pm 20,02**	184,40 \pm 28,98	157,07 \pm 25,64**
Ил-6 (пкг/мл)	290,29 \pm 19,28	225,92 \pm 25,46**	281,1 \pm 30,99	263,98 \pm 30,13*
ФНО- α (пкг/мл)	203,63 \pm 9,34	152,79 \pm 11,29**	201 \pm 9,58	183,52 \pm 10,93**
Ил-4 (пкг/мл)	5,56 \pm 1,19	9,2 \pm 1,1**	6,01 \pm 1,12	7,57 \pm 1,29**

Примечание:

- * достоверность различия между уровнем интерлейкинов до и после лечения (p<0,05).
- ** достоверность различия между уровнем интерлейкинов до и после лечения (p<0,001).

от уровня ИЛ-6 в ротовой жидкости пациентов с клинически интактным пародонтом (216,51 \pm 20,71 пкг/мл, p>0,05).

Аналогичные изменения нами были прослежены и при анализе содержания ФНО- α в ротовой жидкости у пациентов после различных подходов в лечении. Наиболее выражено снизился уровень ФНО- α у пациентов, которым в комплексном лечении ГП был использован метформин. Достигнутый уровень ФНО- α у пациентов данной подгруппы, как и уровень ИЛ-6, достоверно отличался от показателя подгруппы В. Так, в подгруппе А уровень ФНО- α после лечения составил (152,79 \pm 11,29 пкг/мл), что было достоверно ниже, чем в группе В (183,52 \pm 10,93 пкг/мл, p<0,001). Несмотря на значительное снижение уровня ФНО- α , в обеих исследуемых подгруппах достигнутые значения оставались достоверно выше, чем в группе контроля.

Уровень противовоспалительного ИЛ-4 до проведенного лечения также в подгруппах достоверно не различался и соответствовал для подгруппы А (5,56 \pm 1,19 пкг/мл), подгруппы В (6,01 \pm 7,57 пкг/мл). После проведенного лечения в обеих исследу-

емых подгруппах уровень ИЛ-4 в ротовой жидкости достоверно возрос. При этом содержание ИЛ-4 в ротовой жидкости пациентов подгруппы А (9,2 \pm 1,1 пкг/мл) достоверно превышало данный показатель подгруппы В (7,57 \pm 1,29 пкг/мл, p<0,001). Вместе с тем показатели ИЛ-4 ротовой жидкости после проведенного лечения не достигли уровня данного интерлейкина у лиц с интактным пародонтом.

Отдаленные результаты продемонстрировали достижение стойкой клинической ремиссии ГМ у пациентов подгруппы А, что подтвердило высокую эффективность комплексного лечения с применением препарата метформин, способствующего повышению чувствительности тканей к инсулину. В подгруппе В была выявлена нуждаемость в проведении поддерживающего пародонтологического лечения.

Выводы

1. Наличие ранних нарушений углеводного обмена у больных ГП ассоциируется, в сравнении с условно здоровыми пациентами, с достоверным

увеличением в ротовой жидкости уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α), и снижением противовоспалительного ИЛ-4.

2. У больных с преддиабетом установлено значительное увеличение в ротовой жидкости уровней продукции ИЛ-6, ФНО- α , достоверно превышающее аналогичные показатели в группе больных ГП без проявлений преддиабета.

3. Использование с целью коррекции нарушений углеводного обмена и профилактики сахарного диабета метформина ассоциировалось с уменьшением существующего дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами.

4. Применение метформина способствовало повышению эффективности комплексного лечения ГП у больных с МС, что подтверждено отдаленными результатами, которые продемонстрировали достижение стойкой ремиссии у большинства пациентов.

Литература

1. Дедов П.П., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-112.
2. Мурашова Г. А. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(6): 4-11.
3. Rosenquis K, Massaro J.M., Pedley A. et al. Fat Quality and Incident Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, and Cancer Mortality. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:227-234. DOI:10.1210/jc.2013-4296.
4. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» Национальные клинические рекомендации 2017 г. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Антигипертензивная лига. Организация содействия развитию догоспитальной медицины «Амбулаторный Врач». 2017:3-164.

5. Дедов П.П., Жировая ткань как эндокринный орган / П.П. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутирова. Ожирение и метаболизм. Федеральное государственное бюджетное учреждение Эндокринологический научный центр Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2017; 1: 6-13.
6. Ермолаева А.А., Шишкин А.Н., Пеньковой Е.А., Шевелева Н.А., Шевелева М.Н. Роль ожирения в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта. Институт стоматологии. 2017; 75 (2): 38-39.
7. Marchetti E., Monaco A., Procaccini L., Mimmolo S. Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. Nutrition & Metabolism. 2012; 9:88.
8. Грудянов А.И., Кречина Е.К., Ткачева О.Н. и др. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта с сердечно-сосудистыми заболеваниями. — Москва, 2018. — 46 с.
9. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839. doi:10.15829/1560-4071-2020-3839.
10. Недогода С.В., Барыкина П.Н., Саласюк А.С. и др. Предиабет: основные причины, симптомы, профилактика и лечение. Лекарственный вестник. 2018;2(70):3-13.
11. Островская А.Ю., Захарова Н.Б., Могила А.П. и др. Изменение баланса цитокинов в десневой жидкости при заболеваниях пародонта и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений в тканях пародонта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10(3):435-440.
12. Жаркова П.В., Кабирова М.Ф. Гликемический контроль и уровень интерлейкина 1 β в десневой жидкости у пациентов с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки рта и сахарным диабетом 1 типа. Проблемы стоматологии. 2017; 13(2):2-7.
13. Островская А.Ю., Бейбулатов Г.А., Ханина А.П. и др. Современные иммуноморфологические аспекты диагностики заболеваний пародонта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9(3): 453-456.