

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
ІННОВАЦІЇ В СТОМАТОЛОГІЇ**  
**SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL**  
**“INNOVATIONS IN STOMATOLOGY”**

**№ 4 2024**

• Заснований у 2013 році

• Виходить 4 рази на рік

• Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Національної академії медичних наук України»

DOI 10/35220

ISSN 2523-420X (Online)

**Редакційна колегія:**

*Шнайдер С. А. (Одеса) – головний редактор*  
*Горохівський В. Н. (Одеса)*  
*Гулюк А. Г. (Одеса)*  
*Копчак А. В. (Київ)*  
*Левицький А. П. (Одеса)*  
*Савичук Н. О. (Київ)*  
*Пашаєв А. Ч. (Азербайджан)*  
*Пиндус Т. О. (Словацька Республіка)*  
*Удод О. А. (Кропивницький)*  
*Варжапетян С. Д. (Запоріжжя)*  
*Годованець О. І. (Чернівці)*  
*Дєньга О. В. (Одеса)*  
*Ковач І. В. (Дніпро)*  
*Рейзвіх О. Е. (Одеса)*  
*Романова Ю. Г. (Одеса)*  
*Скиба В. Я. (Одеса)*  
*Скрипников П. М. (Полтава)*  
*Піскож М. (Польща)*

**Адреса редакції**

65026, Одеса,  
вул. Рішельєвська, 11  
тел. 38 (068) 487 28 83,  
Державна установа «Інститут стоматології ЩЛХ НАМН»  
E-mail: [info@innovacii.od.ua](mailto:info@innovacii.od.ua)  
Вебсайт: <http://www.innovacii.od.ua>

**Засновник журналу**

Державна установа «Інститут стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії  
Національної академії медичних наук України»

Свідоцтво про реєстрацію: серія KB, № 20307-10107P  
від 18.07.2013 р.

**Мова видання**

Українська та англійська

Журнал включено до Переліку  
наукових видань, в яких можуть публікуватись основні  
результати дисертаційних робіт зі спеціальності 221  
«Стоматологія» (Наказ МОН України № 530 від 06.06.2022 р.  
(додаток 2).

Журнал індексується в системі Google Scholar

Електронна версія журналу представлена на сайті НБУ  
ім. В. І. Вернадського

Рекомендовано до опублікування рішенням Вченої ради  
ДУ «ІСЩЛХ НАМН» від 10.12.2024 р. протокол No 14

Відповідальність за достовірність наведених у наукових  
публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних  
несуть автори

Статті у виданні перевірені на наявність плагіату  
за допомогою програмного забезпечення  
StrikePlagiarism.com від польської компанії Plagiat.pl

**Технічний редактор**

**Н. С. Кузнєцова**  
Коректура  
**Н. С. Ігнатова**  
Макет і комп'ютерна верстка  
**Н. С. Кузнєцова**

Видавничий дім «Гельветика»  
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1  
Телефони: +38 (095) 934-48-28, +38 (097) 723-06-08  
E-mail: [mailbox@helvetica.ua](mailto:mailbox@helvetica.ua)  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.  
Одеса • Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої  
хірургії Національної академії медичних наук України» • 2024



## ТЕРАПЕВТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК [616-053.81+616.314-089.843]:616.31-08-039.71  
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.1>

**А.Ю. Адубецька,**

кандидат медичних наук,  
Державна установа «Інститут стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії  
медичних наук України»,  
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

**С.А. Шнайдер,**

доктор медичних наук, професор,  
Державна установа «Інститут стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії  
медичних наук України»,  
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

**О.А. Глазунов,**

доктор медичних наук, професор,  
Дніпровський державний медичний університет,  
пл. Визволення, 5, м. Кривий Ріг, Україна, індекс 50000,  
609@dmi.edu.ua

**Ж.О. Новікова,**

кандидат медичних наук, доцент,  
Одеський національний медичний університет,  
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,  
індекс 65082

**О.А. Прийма,**

асистент,  
Одеський національний медичний університет,  
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,  
індекс 65082

### ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ТРИГЛІЦЕРИДІВ У РОТОВІЙ РІДИНІ ПАЦІЄНТІВ З ПЕРИІМПЛАНТИМАМИ НА ТЛІ ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ

Періімпланти є однією з найбільш поширених причин ускладнень дентальної імплантації, що можуть призводити до втрати імплантів та зниження якості життя пацієнтів. Наявність супутніх захворювань, таких як пародонтит і атеросклероз, здатна ускладнювати клінічний перебіг періімплантитів, посилювати запальні процеси та сприяти прогресуванню резорбції кісткової тканини. Вивчення метаболічних показників ротової рідини, зокрема рівня тригліцеридів, набуває особливої актуальності для розробки ефективних методів лікування та профілактики даної патології. Мета дослідження. Оцінити вплив комплексної терапії, що включає лікувально-профілактичний комплекс препаратів, на рівень тригліце-

ридів у ротовій рідині пацієнтів із періімплантитами на тлі пародонтиту й атеросклерозу. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь пацієнти з періімплантитами віком від 25 до 55 років. Вони були розподілені на групи: соматично здорові особи, пацієнти, які отримували лише базову терапію, та пацієнти, які додатково застосовували лікувально-профілактичний комплекс, що включав препарати з антиоксидантною та протизапальною дією, засоби для відновлення мікробіоценозу та мікроциркуляції, а також препарати з остеотропним механізмом дії. У ротовій рідині визначали рівень тригліцеридів за стандартними біохімічними методиками. Статистичний аналіз проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента при рівні значущості  $p < 0,01$ . **Результати дослідження.** У пацієнтів із періімплантитами, які мали в анамнезі пародонтит і атеросклероз, зафіксовано суттєве (у понад 2 рази) підвищення рівня тригліцеридів порівняно зі здоровими особами. У групі порівняння базова терапія сприяла помірному зниженню цього показника протягом перших шести місяців, проте через рік показник тригліцеридів повертався до вихідних значень. Натомість у пацієнтів основної групи, які додатково отримували лікувально-профілактичний комплекс, концентрація тригліцеридів достовірно знижувалася вже через 3 місяці, а через 6 та 12 місяців наближалася до рівня здорових пацієнтів. **Висновки.** Додавання до базової терапії лікувально-профілактичного комплексу забезпечує стійке зниження рівня тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів із періімплантитами, ускладненими пародонтитом і атеросклерозом. Це підтверджує необхідність комплексного підходу, спрямованого на корекцію метаболічних показників, для підвищення ефективності лікування та профілактики періімплантитів у групах ризику. **Ключові слова:** імпланти, біохімічні маркери, лікувально-профілактичний комплекс, ротова рідина, пацієнти.

**A.Yu. Adubetska,**

Candidate of Medical Sciences,  
State Establishment "The Institute of Stomatology  
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine",  
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

**S.A. Shneider,**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
State Establishment "The Institute of Stomatology  
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine",  
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

**O.A. Glazunov,**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Dnipro State Medical University,  
5 Liberation square, Kryvyi Rih, Ukraine, postal code  
50000, 609@dmi.edu.ua

**Zh.O. Novikova,**

Candidate of Medical Sciences, associate professor  
Odesa National Medical University,  
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

**O.A. Pryima,**

Assistant,  
Odesa National Medical University,  
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

## STUDY OF TRIGLYCERIDE CONTENT IN THE ORAL FLUID OF PATIENTS WITH PERIIMPLANTITIS AGAINST THE BACKGROUND OF THE TREATMENT AND PREVENTION COMPLEX

*Peri-implantitis is one of the most common causes of complications in dental implantation, potentially leading to implant loss and reduced patient quality of life. The presence of comorbid conditions such as periodontitis and atherosclerosis can further complicate the clinical course of peri-implantitis, exacerbate inflammatory processes, and accelerate bone resorption. Investigating metabolic parameters of the oral fluid, particularly triglyceride levels, is of special importance for developing effective treatment and prevention strategies for this condition. **Purpose of the study.** To evaluate the impact of comprehensive therapy, including a therapeutic and preventive complex of medications, on oral fluid triglyceride levels in patients with peri-implantitis combined with periodontitis and atherosclerosis. **Materials and methods.** The study involved patients with peri-implantitis aged 25 to 55 years. They were divided into groups: somatically healthy individuals, patients who received only basic therapy, and patients who additionally used a treatment and prophylactic complex that included drugs with antioxidant and anti-inflammatory effects, agents to restore microbiocenosis and microcirculation, and drugs with an osteotropic mechanism of action. Triglyceride levels in the oral fluid were measured using standard biochemical techniques. Statistical analysis was performed using Student's t-test at a significance level of  $p < 0.01$ . **Research results.** Patients with peri-implantitis and a history of periodontitis and atherosclerosis exhibited a marked (over twofold) elevation in triglyceride levels compared to healthy controls. In the comparison group, basic therapy led to a moderate decrease in triglyceride levels during the first six months, but these values returned to baseline after one year. In contrast, patients in the main group who received the therapeutic and preventive complex showed a statistically significant reduction in triglyceride concentration as early as three months into treatment, which approached the levels observed in healthy individuals by six and twelve months. **Conclusions.** Supplementing basic therapy with a therapeutic and preventive complex ensures a sustained reduction in oral fluid triglyceride levels among patients with peri-implantitis complicated by periodontitis and atherosclerosis. This finding underscores the necessity of a comprehensive approach targeting metabolic parameters to enhance the efficacy of treatment and prevention of peri-implantitis in high-risk groups.*

**Key words:** implants, biochemical markers, treatment and prevention complex, oral fluid, patients.

За останні роки поширеність та значимість періімплантитів суттєво зросли у зв'язку з активною популяризацією дентальної імплантації та збільшенням кількості пацієнтів із встановленими імплантатами [1, 2]. Періімплантит розглядають як запальний процес із залученням періімплантних тканин та прогресуючою втратою кісткової опори [3, 4]. Згідно з сучасними дослідженнями, ключову роль у розвитку та прогресуванні цього захворювання відіграє мікробіологічний чинник та наявність супутніх соматичних патологій, що посилюють ризик виникнення та ускладнюють перебіг патологічного процесу [5, 6]. Незважаючи на достатню кількість наукових даних, питання впливу ліпідного обміну ротової рідини, зокрема рівня тригліцеридів, у пацієнтів із періімплантатами лишається недостатньо вивченим. Це ускладнює пошук ефективних терапевтичних підходів, оскільки метаболічні порушення можуть бути одним із ключових факторів, що сприяють прогресуванню запалення навколо імплантату.

Значна частина дослідників наголошує, що застосування лише стандартних методів лікування періімплантитів має тимчасовий або обмежений ефект, особливо у пацієнтів із супутніми системними порушеннями, як-от атеросклероз чи пародонтит [4, 6]. Тому доцільним є вивчення впливу комплексного лікувально-профілактичного підходу, спрямованого не лише на локальну санацію й усунення інфекційного чинника, а й на корекцію метаболічних показників ротової рідини, зокрема вмісту тригліцеридів [7]. Належна оцінка динаміки рівня тригліцеридів у пацієнтів із періімплантатами може стати вагомим внеском у розробку персоналізованих протоколів лікування, підвищити ефективність профілактичних заходів і покращити довгострокову прогнозованість стоматологічної імплантації в групах ризику.

Таким чином, недостатня вивченість впливу ліпідного обміну ротової рідини при періімплантатах та актуальність пошуку комплексних терапевтичних рішень зумовили необхідність нашого дослідження, метою якого було оцінити ефект лікувально-профілактичного комплексу препаратів на стан ліпідного обміну – зокрема вміст тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів із періімплантатами на тлі пародонтиту та атеросклерозу.

**Мета даного дослідження.** Оцінити ефект лікувального комплексу препаратів на стан ліпідного обміну – вміст тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів з періімплантатами.

**Матеріал та методи дослідження.** Біохімічні дослідження ротової рідини проводили у 40 пацієнтів.

ентів з переїмплантами в динаміці лікування віку 25-55 років. Біохімічні дослідження проводили в лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»).

Пацієнтів було поділено на 3 групи:

- 1 група – норма (соматично здорові пацієнти), n=10;
- 2 група – порівняння, (пацієнти з переїмплантами, які отримували основну базову терапію за протоколом n=15);
- 3 група – основна, (пацієнти з переїмплантами, які додатково до базової терапії застосовували лікувально-профілактичний комплекс, n=15).

Пацієнти 2-ої та 3-ї групи були із переїмплантами, які мали в анамнезі супутню патологію – пародонтит та атеросклероз.

Пацієнти групи порівняння отримували базову терапію згідно з протоколом, тоді як пацієнти 3-ої (основної) групи, окрім базової терапії, отримували лікувально-профілактичний комплекс, до складу якого входили препарати з антиоксидантною, протизапальною дією, засоби для відновлення мікробіоценозу та мікроциркуляції, а також препарати з остеотропним механізмом дії. Застосування цього комплексу повторювали через 6 місяців після початку лікування.

У ротовій рідині пацієнтів визначали рівень тригліцеридів [7].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію

Ст'юдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,01$  [8].

**Результати та їх обговорення.** Для вивчення стану ліпідного обміну у ротовій рідині пацієнтів із переїмплантами та супутньою патологією пародонтит та атеросклероз визначали – вміст тригліцеридів, результати аналізу представлені у таблиці.

На початковому етапі спостережень рівень тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів основної групи та групи порівняння був вищий більш ніж у 2 рази за показники здорових пацієнтів. Проведення тільки основної базової терапії пацієнтам групи порівняння через 3 місяці знизило цей показник на 14,8 %, через 6 місяців на 25,9 %, але через 1 рік відповідав показникам вихідного рівня.

Найбільш суттєві зміни спостерігали у ротовій рідині пацієнтів основної групи із переїмплантами. Так, додаткове застосування до базової терапії лікувально-профілактичного комплексу препаратів через 1 та 3 місяці привело до зниження концентрації тригліцеридів по відношенню до початкового рівня на 28 % ( $p_1 > 0,1$ ) та 20 % ( $p_1 > 0,1$ ) відповідно. Наступний аналіз, проведений через 6 та 12 місяців, показав суттєве достовірне зниження концентрації тригліцеридів у порівнянні з початковим терміном лікування у 1,9 рази ( $p < 0,001$ ) та 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно. Необхідно відмітити, що через 1 рік після лікування комплексом препаратів цей показник відповідав рівню соматично здорових пацієнтів.

**Висновки.** 1. У хворих із переїмплантами та супутнім пародонтитом і атеросклерозом виявлено суттєво підвищений рівень тригліцеридів у ротовій рідині (у понад 2 рази) порівняно з показниками здорових пацієнтів, що свідчить про наявність вираженого метаболічного дисбалансу в місцевому середовищі.

Таблиця

**Рівень тригліцеридів у ротовій рідині пацієнтів на етапах лікування, ммоль/л ( $M \pm m$ )**

Групи	Терміни дослідження				
	вихідний	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 1 рік
Здорові	0,11 ± 0,01				
Порівняння	0,27 ± 0,02 $p < 0,001$	0,25 ± 0,02 $p < 0,001$ $p_1 > 0,4$	0,23 ± 0,01 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	0,20 ± 0,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	0,25 ± 0,02 $p < 0,001$ $p_1 > 0,4$
Основна	0,25 ± 0,03 $p < 0,001$	0,18 ± 0,02 $p < 0,002$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	0,20 ± 0,01 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$	0,13 ± 0,02 $p > 0,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$	0,12 ± 0,01 $p > 0,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка.  $p$  – достовірність відмінностей від показника норми;  $p_1$  – достовірність відмінностей від початкового рівня;  $p_2$  – достовірність відмінностей між показниками у групах.

2. Застосування виключно базової терапії за протоколом у групі порівняння призвело до помірного зниження концентрації тригліцеридів на початкових етапах лікування (на 14,8 % через 3 місяці та 25,9 % через 6 місяців). Однак уже через 12 місяців цей показник повертався до вихідних значень, що вказує на потребу в додаткових лікувальних заходах.

3. У пацієнтів основної групи, які отримували лікувально-профілактичний комплекс на додаток до базової терапії, спостерігалось суттєве та стійке поліпшення показників ліпідного обміну. Зниження рівня тригліцеридів упродовж перших трьох місяців становило 28 %, а через 6 та 12 місяців цей показник був нижчим від початкового у 1,9 та 2 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно.

4. Результати дослідження підтверджують ефективність залучення лікувально-профілактичного комплексу в комплексну терапію періімплантитів у групах ризику. Достовірне зниження рівня тригліцеридів у ротовій рідині наближає цей показник до референсних значень і забезпечує тривалу стабільність клініко-біохімічного стану, що підкреслює доцільність системного підходу до лікування та профілактики періімплантитів із урахуванням метаболічних особливостей пацієнтів.

### Література:

- Halstenbach T., Nelson K., Iglhaut G., Schilling O., Fretwurst T. Impact of peri-implantitis on the proteome biology of crevicular fluid: A pilot study. *J Periodontol*. 2023. № 94(7):835-847. doi: 10.1002/JPER.22-0461.
- Zhuang L.F., Watt R.M., Mattheos N., Si M.S., Lai H.C., Lang N.P. Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res*. 2016. № 27(1). P. 13-21. doi: 10.1111/clr.12508.
- Canullo L., Radovanović S., Delibasic B., Blaya J.A., Penarrocha D., Rakic M. The predictive value of microbiological findings on teeth, internal and external implant portions in clinical decision making. *Clin Oral Implants Res*. 2017. № 28(5). P. 512-519. doi: 10.1111/clr.12828.
- Marcantonio C., Nicoli L.G., Marcantonio Junior E., Zandim-Barcelos D.L. Prevalence and Possible Risk Factors of Peri-implantitis: A Concept Review. *J Contemp Dent Pract*. 2015. № 16(9). P. 750-7. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1752.
- Canullo L., Peñarrocha M., Monje A., Catena A., Wang H.L., Peñarrocha D. Association Between Clinical and Microbiologic Cluster Profiles and Peri-implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017. № 32(5). P. 1054-1064. doi: 10.11607/jomi.6043.
- Lumbikananda S., Srithanyarat SS, Mattheos N, Osathanon T. Oral Fluid Biomarkers for Peri-Implantitis:

A Scoping Review. *Int Dent J*. 2024. 74(3):387-402. doi: 10.1016/j.identj.2023.11.005.

7. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів : довідник / О. А. Макаренко та ін. Одеса : Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, 2022. 81 с.

8. Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2017. Вип. 2. С. 124-28.

### References:

- Halstenbach T., Nelson K., Iglhaut G., Schilling O., & Fretwurst T. (2023). Impact of peri-implantitis on the proteome biology of crevicular fluid: A pilot study. *J Periodontol*, 94(7), 835-847. doi: 10.1002/JPER.22-0461.
- Zhuang, L.F., Watt, R.M., Mattheos, N., Si, M.S., Lai, H.C., & Lang, N.P. (2016). Periodontal and peri-implant microbiota in patients with healthy and inflamed periodontal and peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res*, 27(1), 13-21. doi: 10.1111/clr.12508.
- Canullo, L., Radovanović, S., Delibasic, B., Blaya, J.A., Penarrocha, D., & Rakic, M. (2017). The predictive value of microbiological findings on teeth, internal and external implant portions in clinical decision making. *Clin Oral Implants Res*, 28(5), 512-519. doi: 10.1111/clr.12828.
- Marcantonio, C., Nicoli, L.G., Marcantonio, Junior, E., & Zandim-Barcelos, D.L. (2015). Prevalence and Possible Risk Factors of Peri-implantitis: A Concept Review. *J Contemp Dent Pract*, 16(9), 750-7. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1752.
- Canullo, L., Peñarrocha, M., Monje, A., Catena, A., Wang, H.L., & Peñarrocha, D. (2017). Association Between Clinical and Microbiologic Cluster Profiles and Peri-implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 32(5), 1054-1064. doi: 10.11607/jomi.6043.
- Lumbikananda, S., Srithanyarat, S.S., Mattheos, N., & Osathanon, T. (2024). Oral Fluid Biomarkers for Peri-Implantitis: A Scoping Review. *Int Dent J*, 74(3), 387-402. doi: 10.1016/j.identj.2023.11.005.
- Makarenko, O.A., Khromahina, L.M., Khodakov, I.V. & et al. (2022). *Metody doslidzhennya stanu kyshkovyky ta kistok u laboratornykh shchuriv: dovidnyk [Methods of studying the condition of the intestines and bones in laboratory rats: a handbook]*. Odesa: Odeskyy natsional'nyy universytet im. I.I. Mechnykova, 81 p. [in Ukrainian].
- Rohach, I.M., Keretsman, A.O., & Sitkar, A.D. (2017). Pravylno vybranyy metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzhen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. *Naukovyy visnyk Uzhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University*, 2(56), 124-28 [in Ukrainian].

УДК 616.314-002-078-092:616.98:578.834COVID-19  
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.2>

**М.Е. Діасамідзе,**

аспірантка кафедри стоматології,  
Харківський національний медичний університет  
проспект Науки, 4, м. Харків, Україна, індекс 61000  
[mediasamidze.po21@knmu.edu.ua](mailto:mediasamidze.po21@knmu.edu.ua)

## ВПЛИВ COVID-19 НА ГОМЕОСТАЗ СЛИНИ: РОЛЬ А-АМІЛАЗИ, ГЛЮКОЗИ ТА SIGA У ВИНИКНЕННІ КАРІЕСУ ЗУБІВ

**Мета** справжнього дослідження полягала в оцінці впливу COVID-19 на властивості ротової рідини, зокрема показники іммунологічного специфічного захисту (sIgA), вміст глюкози та  $\alpha$ -амілази. **Матеріали і методи дослідження.** Згідно з метою та завданнями дослідження було проведено обстеження 110 пацієнтів віком від 18 до 35 років, що були розподілені на 2 групи: пацієнти, яким був встановлений діагноз COVID-19 тестом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-тест) в анамнезі (від 2 до 6 місяців тому), а також умовно-здорові особи. Перша група була розподілена на три підгрупи згідно зі ступенями тяжкості перенесеного захворювання на COVID-19 відповідно до класифікації ВООЗ – легкий ступінь, середній та тяжкий. Активність  $\alpha$ -амілази ротової рідини визначали за методом Волгемута. Для оцінки місцевого імунітету в порожнині рота застосовувався метод твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА). Вміст глюкози в ротовій рідині визначали ферментативним колориметричним методом. **Результати дослідження.** Результати проведених досліджень дозволили встановити значний ризик розвитку карієсу зубів серед пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Активність  $\alpha$ -амілази в рази зменшена та дорівнює  $122 \pm 7,94$  для пацієнтів третьої підгрупи,  $161 \pm 7,36$  – другої,  $201 \pm 8,26$  – першої, що значно менше, аніж у пацієнтів групи контролю –  $251 \pm 7,90$ . Специфічний імунітет ротової порожнини також зазнав змін внаслідок перенесеного захворювання, про що свідчили показники sIgA, що мали найменші значення в третій підгрупі –  $88,02 \pm 1,93$ . Результати першої та другої підгруп додатково вирізнялися на фоні умовно-здорових пацієнтів ( $123,55 \pm 2,16$ ) та становили  $100,44 \pm 2,75$  та  $114,65 \pm 1,92$  відповідно. Порівняння концентрації глюкози у ротовій рідині встановило її збільшення залежно від тяжкості захворювання:  $0,81 \pm 0,02$  для першої підгрупи,  $1,07 \pm 0,05$  – для другої,  $1,41 \pm 0,07$  – для третьої. **Висновки.** На підґрунті проведених досліджень слід зазначити, що пацієнти з історією COVID-19 мали більшу вразливість до каріозних пошкоджень твердих тканин зубів через зниження природних захисних механізмів структури емалі.

**Ключові слова:** карієс, COVID-19, глюкоза, sIgA,  $\alpha$ -амілаза, демінералізація.

**M.E. Diasamidze,**

PhD student of the Department of Dentistry,  
Kharkiv National Medical University?  
4 Nauky Avenue, Kharkiv, Ukraine, postal code 61000  
[mediasamidze.po21@knmu.edu.ua](mailto:mediasamidze.po21@knmu.edu.ua)

## THE IMPACT OF COVID-19 ON SALIVA HOMEOSTASIS: ROLE OF $\alpha$ -AMYLASE, GLUCOSE AND SIGA IN THE ONSET OF DENTAL CARIES

**The aim of the current study** was to evaluate the impact of COVID-19 on the properties of oral fluid, in particular; immunologic specific defense (sIgA), glucose and  $\alpha$ -amylase. **Materials and methods of the study:** in accordance to the aims and objectives of the study, 110 patients from 18 to 35 years were examined and divided into 2 groups: patients who were diagnosed with COVID-19 by polymerase chain reaction test (PCR test) in their anamnesis (from 2 to 6 months ago), as well as conditionally healthy individuals. The first group was divided into three subgroups according to the severity of the COVID-19 disease as classified by the WHO: mild, moderate, and severe. Oral fluid  $\alpha$ -amylase activity was determined by the Wolgemuth method. The method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to assess local immunity in the oral cavity. The glucose content in the oral fluid was determined by the enzymatic colorimetric method. **Results of the study:** the results of the study revealed a significant risk of dental caries among patients with COVID-19. The activity of  $\alpha$ -amylase was significantly reduced and equalled  $122 \pm 7.94$  for patients of the third subgroup,  $161 \pm 7.36$  for the second,  $201 \pm 8.26$  for the first, which is significantly less than in patients of the control group –  $251 \pm 7.90$ . The specific immunity of the oral cavity also underwent changes as a result of the disease, as evidenced by the sIgA values, which had the lowest values in the third subgroup –  $88.02 \pm 1.93$ . The results of the first and second subgroups additionally differed from those of conditionally healthy patients ( $123.55 \pm 2.16$ ) and amounted to  $100.44 \pm 2.75$  and  $114.65 \pm 1.92$ , respectively. Comparison of the concentration of glucose in the oral fluid revealed its increase depending on the severity of the disease:  $0.81 \pm 0.02$  for the first subgroup,  $1.07 \pm 0.05$  for the second,  $1.41 \pm 0.07$  for the third. **Conclusions.** The study showed that patients with an anamnesis of COVID-19 were more prone to carious lesions of the hard tissues of the tooth due to a decrease in the natural defence mechanisms of the enamel structure.

**Key words:** caries, COVID-19, glucose, sIgA,  $\alpha$ -amylases, demineralization.

**Постановка проблеми.** Пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-Cov-2, виявленого в Китаї наприкінці 2019 року, стала серйозною кризою громадської охорони здоров'я для країн у всьому світі [1, 2, 3].

Новітні дослідження, проведені в цій царині, стверджують, що вірус SARS-Cov-2 здатен уражати не тільки внутрішні органи, але й слизову

оболонку порожнини рота як через пряме інфікування, так й шляхом імунної відповіді організму [4, 5, 6], але при проведенні пошуку та систематизації даних щодо впливу COVID-19 на здоров'я порожнини рота в цілому та карієс зокрема, було виявлено значну обмеженість наявних наукових публікацій, що тільки підкреслює необхідність розробки цього напрямку досліджень.

З-поміж усіх проявів COVID-19 у ротовій порожнині нас насамперед цікавив його вплив на резистентність емалі та поширення карієсу, оскільки згідно з загальними оцінками, карієс зубів мають три мільярди людей у світі, і приблизно від 60 до 100 % дорослих стикаються з цим захворюванням протягом свого життя, що негативно відображається на здоров'ї людини не тільки на локальному рівні, а має куди більш серйозні наслідки [7].

Слина є динамічною біологічною рідиною, яка перебуває в постійному контакті з емаллю зубів та здійснює на неї безпосередній вплив. Будь-які зміни якісного або кількісного складу слини можуть впливати на стан твердих тканин зубів. У цій статті проаналізовано три компоненти ротової рідини, кожен з яких виконує специфічні функції та сприяє запобіганню розвитку карієсу.

Одним з цих компонентів була  $\alpha$ -амілаза, що становить собою фермент, який виявляє органоспецифічну активність та регулює процеси біосинтезу білків у слинних залозах. При взаємодії з  $\alpha$ -1,4-глікозидними зв'язками амілози, амілопектину та глікогену,  $\alpha$ -амілаза каталізує їхнє розщеплення до декстринів, мальтози, ізомальтози [8].

Функціональну цінність  $\alpha$ -амілази неможливо применшити, оскільки вона має структурні схожості у своїх активних центрах як для розщеплення полісахаридів, так і для взаємодії з бактеріями, що забезпечує її ферментативну активність. Додатково встановлено, що  $\alpha$ -амілаза є складовою набутої пелікули зубної емалі і може служити акцептором при адгезії мікроорганізмів до поверхні зуба. Вона також сприяє гідролізу крохмалю бактеріями з утворенням органічних кислот, що сприяють розвитку карієсу як його основний етіологічний чинник [9]. За результатами досліджень, проведених Mojarad F. та ін. [10], було з'ясовано, що низький рівень  $\alpha$ -амілази в ротовій рідині може сприяти розвитку карієсу. Водночас було також встановлено, що карієс може впливати на зниження рівня  $\alpha$ -амілази в слині. Такий взаємозв'язок породжує замкнене коло, посилюючи та прискорюючи процес форму-

вання карієсу в осіб з підвищеною вразливістю та низьким рівнем  $\alpha$ -амілази в слині [11].

Другим напрямом дослідження було вивчення імуноглобулінів, зокрема специфічного для ротової рідини, який регулює ріст карієсогенної мікрофлори. Секреторний імуноглобулін А (sIgA) відіграє основну роль у профілактиці карієсу зубів шляхом пригнічення бактеріальної адгезії, інактивації бактеріальних ферментів і токсинів або шляхом взаємодії з іншими факторами, такими як лізоцим і лактоферин [12, 13]. Відомо, що секреторний імуноглобулін А (sIgA) відноситься до місцевих маркерів імунітету, має виражені бактеріцидні, антивірусні властивості, стимулює фагоцитоз та відіграє вирішальну роль в реалізації механізмів резистентності до інфекції [14].

Відтак, імуноглобуліни слини, співпрацюючи з вродженими захисними механізмами, запобігають колонізації поверхонь ротової порожнини, що має важливе значення для патогенезу карієсу зубів [15, 16, 17].

Третім параметром, що був досліджений, стала концентрація глюкози у ротовій рідині, адже її підвищений рівень здатен сприяти розмноженню бактерій та утворенню кислого середовища, що обумовлює демінералізацію зубів і розвиток карієсу.

**Мета справжнього дослідження** полягала в оцінці впливу COVID-19 на властивості ротової рідини, зокрема показники імунологічного специфічного захисту (sIgA), вміст глюкози та  $\alpha$ -амілази.

**Матеріали і методи дослідження.** Згідно з метою та завданнями дослідження було проведено обстеження 110 пацієнтів віком від 18 до 35 років, які звернулися на кафедру стоматології Харківського національного медичного університету. Обстежені пацієнти були розподілені на 2 групи: пацієнти, яким був встановлений діагноз COVID-19 тестом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-тест) в анамнезі (від 2 до 6 місяців тому), а також умовно-здорові особи. Перша група була розподілена на три підгрупи згідно зі ступенями тяжкості перенесеного захворювання на COVID-19 відповідно до класифікації ВОЗ – легкий ступінь, середній та тяжкий. Активність  $\alpha$ -амілази ротової рідини визначали за методом Вольгемута. Принцип методу полягає у визначенні мінімальної кількості ферменту, що здатен повністю гідролізувати 1мл 0,1% крохмалю за 30 хвилин при температурі 37°C. У нормі активність  $\alpha$ -амілази становить 160–320 одиниць Вольгемута. Для оцінки місцевого імунітету в порож-

нині рота застосовувався метод твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА), який є чутливим та специфічним для визначення концентрації імуноглобулінів sIgA.

Вміст глюкози в ротовій рідині визначали ферментативним колориметричним методом. Сутність методу полягає в утворенні еквімолярної кількості перекису водню при окисненні  $\beta$ -D-глюкози киснем повітря під дією глюкозооксидази.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою математичного пакета Statgraphics Centurion XVI з визначенням середнього значення та його стандартної помилки ( $M \pm m$ ). Статистичну значущість різниці між отриманими даними оцінювали за допомогою параметричного критерію Ст'юдента (при рівні значимості  $p \leq 0,05$ ).

**Результати дослідження.** Дані, зазначені в таблиці 1, зрозуміло демонструють, що у здорових осіб контрольної груп значення  $\alpha$ -амілази було значно вищим за пацієнтів першої групи та дорівнювало  $251 \pm 7,90$  одиниць. Пацієнти, що переохворіли на COVID-19, мали порівняно знижену ферментативну активність  $\alpha$ -амілази з характерною тенденцією: чим тяжчим був

перебіг коронавірусної хвороби, тим менший результат. Пацієнти з легкою формою мали середній показник  $201 \pm 8,26$ , з середньою –  $161 \pm 7,36$ , тяжкою –  $122 \pm 7,94$ , що говорить про лінійне зниження активності альфа-амілази у пацієнтів з COVID-19 відповідно до тяжкості перенесеного захворювання.

Знижена активність  $\alpha$ -амілази підвищує вірогідність розвитку карієсу зубів завдяки зменшенню ефективності двох важливих механізмів: гідролізу, що спричинює накопичення поживного субстрату для бактеріальної флори та збільшенню продукції кислот, а також здатності до боротьби з бактеріями шляхом їхнього надмірного прикріплення до поверхонь зубів та формуванням зубної бляшки.

Визначені показники вмісту глюкози у ротовій рідині пацієнтів, що були досліджені, представлені в таблиці 2.

Після проведеного дослідження нами було виявлено значне збільшення середнього рівня глюкози в ротовій рідині, від першої підгрупи до третьої з наступними результатами: з легкою формою ( $0,81 \pm 0,02$ ), середньою ( $1,07 \pm 0,05$ ), тяжкою ( $1,41 \pm 0,07$ ). Ці зміни необхідно враховувати задля

Таблиця 1

## Результати дослідження амілолітичної активності ротової рідини, мкг/мл

Основна група (n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
$201 \pm 8,26$	$161 \pm 7,36$	$122 \pm 7,94$	$251 \pm 7,90$

Примітки: \* – ступінь достовірності різниці досліджених показників у порівнянні до контрольної групи умовно здорових осіб.  $*p < 0,001$ .

Таблиця 2

## Результати аналізу вмісту глюкози в ротовій рідині, ммоль/л

Основна група (n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 22)	
$0,81 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,05$	$1,41 \pm 0,07$	$0,29 \pm 0,03$

Примітки: \* – ступінь достовірності різниці досліджених показників у порівнянні до контрольної групи умовно здорових осіб,  $p < 0,001$ .

Таблиця 3

## Показники концентрації секреторного імуноглобуліну (sIgA) в ротовій рідині, мкг/мл

Основна група (n = 90)			Контрольна група (n = 20)
Легка форма (n = 26)	Середня форма (n = 42)	Тяжка форма (n = 26)	
$114,65 \pm 1,92^{**}$	$100,44 \pm 2,75^*$	$88,02 \pm 1,93^*$	$123,55 \pm 2,16$

Примітки: 1. \* – ступінь достовірності різниці досліджених показників у порівнянні до контрольної групи умовно здорових осіб,  $*p < 0,001$ .

2. \*\* – ступінь достовірності різниці досліджених показників у порівнянні до контрольної групи умовно здорових осіб,  $*p < 0,01$ .

отримання повноцінної картини щодо створення карієсогенної ситуації в порожнині рота.

Як відомо, в основі здатності організму протидіяти основним стоматологічним захворюванням, зокрема карієсу зубів, лежить функціональна активність місцевих захисних механізмів, а саме специфічного імуноглобуліну sIgA (табл. 3).

Отримані дані свідчили про порушення місцевого імунітету в ротовій порожнині, що створює додаткові сприятливі умови не тільки для розвитку карієсу, а й інших стоматологічних захворювань, адже він відіграє ключову роль у боротьбі з патогенними мікроорганізмами, які здатні спричинити руйнування зубної емалі та розвиток карієсу шляхом порушення екологічної рівноваги в мікробіоті ротової порожнини та посилення утворення зубного нальоту.

На підставі вищевикладеної інформації зроблені наступні **висновки**:

1. Низький рівень ферментативної активності альфа-амілази, виявлений в ротовій рідині пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, має важливі імплікації для здоров'я порожнини рота та потенційно підвищує ймовірність розвитку карієсу.

2. Згідно з отриманими даними було зроблено висновок про підвищення вмісту глюкози в ротовій рідині, що є характерним результатом ослаблення активності антимікробного потенціалу слини та формування сприятливого середовища для розмноження потенційно карієсогенної мікрофлори в ротовій порожнині пацієнтів, які мали в анамнезі захворювання на COVID-19.

3. У ході дослідження виявлено зниження концентрації секреторного імуноглобуліну (sIgA) в слині, як специфічного показника гуморальної ланки місцевого імунітету порожнини рота, що надалі може призвести до появи та розвитку ускладнень з боку твердих тканин зубів через зниження контролю над активністю бактеріальних токсинів.

### Література:

1. Amante L. F. L. S., Afonso J. T. M., Skrupskelyte G. Dentistry and the COVID-19 outbreak. *International Dental Journal*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.identj.2020.12.010>.
2. Reyes Carmona J. COVID-19 Outbreak and Dentistry. *Odovtos – International Journal of Dental Sciences*. 2020. Т. 22, № 2. С. 9. URL: <https://doi.org/10.15517/ijds.2020.41489>.
3. COVID-19 outbreak: A renaissance in dentistry / S. Verma та ін. *Journal of Dental Research and Review*. 2021. Т. 8, № 1. С. 59. URL: [https://doi.org/10.4103/jdr.jdr\\_72\\_20](https://doi.org/10.4103/jdr.jdr_72_20).

4. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV / J. Liu та ін. *Journal of Medical Virology*. 2020. Т. 92, № 5. С. 491–494. URL: <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>.

5. Paules C. I., Marston H. D., Fauci A. S. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020. Т. 323, № 8. С. 707. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>.

6. Zhan S., Yang Y. Y., Fu C. Public's early response to the novel coronavirus-infected pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*. 2020. Т. 9, № 1. С. 534. URL: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1732232>.

7. Barranca-Enríquez A., Romo-González T. Your health is in your mouth: a comprehensive view to promote general wellness. *Frontiers in oral health*. 2022. Т. 3. URL: <https://doi.org/10.3389/froh.2022.971223>.

8. Neves R. P. P., Fernandes P. A., Ramos M. J. Role of enzyme and active site conformational dynamics in the catalysis by  $\alpha$ -amylase explored with QM/MM molecular dynamics. *Journal of chemical information and modeling*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00691>.

9. Цубер В. Ю., Тарасенко Л. М. Слинна альфа-амілаза як маркер стресорної реакції організму. *Медицина*. 2011. Т. 13, № 3. С. 121–125.

10. Effect of alpha amylase on early childhood caries: a matched case-control study / F. Mojarad та ін. *Brazilian Dental Science*. 2013. Т. 16, № 1. URL: <https://doi.org/10.14295/bds.2013.v16i1.873>.

11. Relationship between salivary alpha-amylase enzyme activity, anthropometric indices, dietary habits, and early childhood dental caries / Z. Parsaie та ін. *International journal of dentistry*. 2022. Т. 2022. С. 1–7. URL: <https://doi.org/10.1155/2022/2617197>.

12. Primasari A., Octiara E., Yanti N. Risk factor of secretory immunoglobulin A and salivary lysozyme level in children aged under 3 years to severe early childhood caries. *IOP conference series: earth and environmental science*. 2019. Т. 305. С. 012001. URL: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/305/1/012001>.

13. Bielawski K. The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. *Medical Science Monitor*. 2014. Т. 20. С. 1095–1100. URL: <https://doi.org/10.12659/msm.890468>.

14. Brandtzaeg P. Secretory IgA: designed for antimicrobial defense. *Frontiers in immunology*. 2013. Т. 4. URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00222>.

15. Salivary antibody response to streptococci in preterm and fullterm children: A prospective study / M. C. L. Borges та ін. *Archives of Oral Biology*. 2015. Т. 60, № 1. С. 116–125. URL: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.08.003>.

16. Salivary IgA antibody responses to *Streptococcus mitis* and *Streptococcus mutans* in preterm and fullterm newborn children / R. D. Nogueira та ін. *Archives of Oral*

*Biology*. 2012. Т. 57, № 6. С. 647–653. URL: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.11.011>.

17. Comparisons of IgA response in saliva and colostrum against oral streptococci species / B. B. Bertoldo та ін. *Brazilian oral research*. 2017. Т. 31. URL: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0039>.

### References:

1. Amante, L. F. L. S., Afonso, J. T. M., & Skrupskelyte, G. (2020). Dentistry and the COVID-19 outbreak. *International Dental Journal*, 71(5), 358–368. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2020.12.010>.

2. Reyes Carmona, J. (2020). COVID-19 Outbreak and Dentistry. *Odovtos – International Journal of Dental Sciences*, 22(2), 9. <https://doi.org/10.15517/ijds.2020.41489>.

3. Verma, S., Singh, N., Gupta, V., & Kumari, P. (2021). COVID-19 outbreak: A renaissance in dentistry. *Journal of Dental Research and Review*, 8(1), 59. [https://doi.org/10.4103/jdrr.jdrr\\_72\\_20](https://doi.org/10.4103/jdrr.jdrr_72_20).

4. Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U., & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 491–494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>.

5. Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections – More Than Just the Common Cold. *JAMA*, 323(8), 707. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>.

6. Zhan, S., Yang, Y. Y., & Fu, C. (2020). Public's early response to the novel coronavirus-infected pneumonia. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 534. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1732232>.

7. Barranca-Enríquez, A., & Romo-González, T. (2022). Your health is in your mouth: A comprehensive view to promote general wellness. *Frontiers in Oral Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.971223>.

8. Neves, R. P. P., Fernandes, P. A., & Ramos, M. J. (2022). Role of enzyme and active site conformational dynamics in the catalysis by  $\alpha$ -amylase explored with QM/MM molecular dynamics. *Journal of Chemical Information and Modeling*. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00691>.

9. Цубер, В. Ю., & Тарасенко, Л. М. (2011). Слинна альфа-амілаза як маркер стресорної реакції

організму (огляд літератури). *Медична хімія*, 13(3), 121–125.

10. Mojarad, F., Fazlollahifar, S., Poorolajal, J., & Hajilooi, M. (2013). Effect of alpha amylase on early childhood caries: a matched case-control study. *Brazilian Dental Science*, 16(1). <https://doi.org/10.14295/bds.2013.v16i1.873>.

11. Parsaie, Z., Rezaie, P., Azimi, N., & Mohammadi, N. (2022). Relationship between salivary alpha-amylase enzyme activity, anthropometric indices, dietary habits, and early childhood dental caries. *International Journal of Dentistry*, 2022, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2022/2617197>.

12. Primasari, A., Octiara, E., & Yanti, N. (2019). Risk factor of secretory immunoglobulin A and salivary lysozyme level in children aged under 3 years to severe early childhood caries. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 305, 012001. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/305/1/012001>.

13. Bielawski, K. (2014). The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. *Medical Science Monitor*, 20, 1095–1100. <https://doi.org/10.12659/msm.890468>.

14. Brandtzaeg, P. (2013). Secretory IgA: Designed for anti-microbial defense. *Frontiers in Immunology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00222>.

15. Borges, M. C. L., Sesso, M. L. T., Roberti, L. R., de Menezes Oliveira, M. A. H., Nogueira, R. D., Geraldo-Martins, V. R., & Ferriani, V. P. L. (2015). Salivary antibody response to streptococci in preterm and full-term children: A prospective study. *Archives of Oral Biology*, 60(1), 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.08.003>.

16. Nogueira, R. D., Sesso, M. L. T., Borges, M. C. L., Mattos-Graner, R. O., Smith, D. J., & Ferriani, V. P. L. (2012). Salivary IgA antibody responses to *Streptococcus mitis* and *Streptococcus mutans* in preterm and fullterm newborn children. *Archives of Oral Biology*, 57(6), 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.11.011>.

17. Bertoldo, B. B., Silva, C. B.D., Rodrigues, D. B.R., Geraldo-Martins, V. R., Ferriani, V. P. L., & Nogueira, R. D. (2017). Comparisons of IgA response in saliva and colostrum against oral streptococci species. *Brazilian Oral Research*, 31. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0039>.

УДК [616.43+616.311.2-002]:616-053.81  
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.3>

**Д.Ю. Малий,**

аспірант,

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця,  
бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна,  
індекс 01601

**С.А. Шнайдер,**

доктор медичних наук, професор,

Державна установа «Інститут стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії  
медичних наук України»,  
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

## КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТА ІІ ТИПУ НА ТЛІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Цукровий діабет (ЦД) розглядається як одна з провідних причин порушення гомеостазу в тканинах порожнини рота, що може обумовлювати швидке прогресування гінгівіту та пародонтиту. Дедалі більше даних свідчить про те, що розвиток запальних реакцій у яснах при ЦД І та ІІ типу посилюється за наявності автоімунних процесів, таких як автоімунний тиреоїдит (АІТ). Клінічні спостереження доводять, що у пацієнтів із коморбідною ендокринною патологією частіше формуються глибокі пародонтальні кишені, збільшується рухливість зубів, а негативні зміни в тканинах пародонта прогресують навіть за контролю рівня глікемії. **Метою дослідження було** провести клінічну оцінку показників стоматологічного статусу (РМА, ОНІ-S, СРІТН, пародонтальний індекс) у хворих із цукровим діабетом І та ІІ типу на тлі автоімунного тиреоїдиту з урахуванням наявних змін у тканинах пародонта. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 150 осіб (віком від 24 до 60 років), поділених на три групи: дві основні (46 пацієнтів із ЦД І типу та АІТ, 59 – із ЦД ІІ типу та АІТ) і контрольну (45 осіб без ендокринної патології). Стоматологічний огляд передбачав вимірювання індексів РМА, ОНІ-S, пародонтального індексу та СРІТН, а також з'ясування наявності скарг на кровоточивість і біль у яснах, неприємний запах із рота та підвищену рухливість зубів. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента при  $p < 0,01$ . **Результати дослідження.** Показано, що в пацієнтів із ЦД І та ІІ типу на тлі АІТ спостерігаються суттєві порушення гігієни порожнини рота (ОНІ-S перевищував 3,5), підвищення індексу РМА до рівня середнього запалення (понад 32%), а пародонтальний індекс переважно свідчив про тяжкі форми пародонтиту (показники перевищували 4,0). Аналіз за СРІТН підтвердив відсутність здорового пародонта (СРІТН0=0%) і переважання середніх і тяжких форм уражень (СРІТН3–4). У контрольній групі стоматологічні індекси були статистично значуще нижчими ( $p < 0,01$ ).

логічні індекси були статистично значуще нижчими ( $p < 0,01$ ). **Висновки.** Поєднання цукрового діабету І чи ІІ типу з автоімунним тиреоїдитом значно ускладнює перебіг запально-деструктивних процесів у тканинах пародонта і потребує комплексного підходу до ведення хворих, включно з індивідуалізованими заходами для контролю глікемії та автоімунних реакцій.

**Ключові слова:** тканини пародонту, цукровий діабет, автоімунний тиреоїдит, дорослі пацієнти, гігієна.

**D.Yu. Maliy,**

Postgraduate Student

Bogomolets National Medical University,  
13 Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine,  
postal code 01601

**S.A. Shnaider,**

Doctor of Medical Sciences, Professor,

State Establishment "The Institute of Stomatology  
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine",  
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

## CLINICAL ASSESSMENT OF DENTAL STATUS IN PATIENTS WITH TYPE I AND TYPE II DIABETES MELLITUS AGAINST THE BACKGROUND OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Diabetes mellitus (DM) is considered one of the key factors disrupting oral homeostasis, often leading to the rapid progression of gingivitis and periodontitis. A growing body of evidence suggests that inflammatory reactions in the gingiva among patients with type I and II DM may be exacerbated by concomitant autoimmune processes, such as autoimmune thyroiditis (AIT). Clinical observations indicate that individuals with such comorbid endocrine disorders exhibit deeper periodontal pockets and increased tooth mobility, with destructive changes in periodontal tissues progressing even under adequate glycemic control. Aim of the study was to perform a clinical assessment of dental status indicators (PMA, OHI-S, CPITN, and periodontal index) in patients with type I and type II diabetes mellitus complicated by autoimmune thyroiditis, taking into account the existing periodontal tissue changes. **Materials and methods.** The study involved 150 individuals aged 24 to 60 years, divided into three groups: two main groups (46 patients with type I DM and AIT, 59 with type II DM and AIT) and a control group (45 subjects without endocrine pathology). Dental examination included measurements of PMA, OHI-S, the periodontal index, and CPITN, along with recording patient complaints such as gum bleeding and pain, unpleasant mouth odor, and increased tooth mobility. Statistical analysis of the obtained data was performed using Student's t-test at  $p < 0.01$ . **Results.** It was revealed significant oral hygiene disturbances in patients with type I and II DM and AIT (OHI-S values above 3.5), elevated PMA indicating moderate inflammation (over 32%), and periodontal index scores predominantly consistent with severe periodontitis (exceeding 4.0). CPITN

analysis confirmed the absence of healthy periodontium (CPITN0=0 %) and the predominance of moderate to severe lesions (CPITN3–4). In contrast, the control group showed significantly lower dental indices ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** The combination of type I or type II diabetes mellitus with autoimmune thyroiditis significantly complicates inflammatory-destructive processes in the periodontal tissues. A comprehensive approach, including individualized measures for glycemic and autoimmune response control, is required for effective management of these patients.

**Key words:** periodontal tissue, diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, adult patients, hygiene.

Сучасна світова статистика свідчить про стале зростання поширеності цукрового діабету (ЦД), що розглядається як один із провідних чинників загострення перебігу захворювань тканин пародонта. Результати низки метааналізів та систематичних оглядів указують на суттєво вищий ризик розвитку як гінгівіту, так і пародонтиту в осіб із ЦД порівняно з популяцією загалом [1–3]. Зокрема, за даними епідеміологічних досліджень, наявність ЦД асоціюється зі збільшенням частоти глибоких пародонтальних кишень та прискоренням деструкції альвеолярної кістки [2, 3]. У контексті цих негативних змін при ЦД I та II типу дедалі більше уваги приділяється ролі супутніх автоімунних процесів, що можуть значно посилювати патологічний вплив гіперглікемії. Одним із таких чинників є автоімунний тиреоїдит (АІТ), який супроводжується порушенням функції щитоподібної залози й часто поєднується з іншими ендокринними розладами, зокрема із ЦД, потенціюючи загальну автоімунну реактивність організму.

Незважаючи на активне обговорення проблеми впливу ЦД на стан ротової порожнини, питання поєднання цукрового діабету (особливо обох його поширених типів) з автоімунним тиреоїдитом залишається недостатньо вивченим. Наявні відомості переважно стосуються з'ясування ролі гіперглікемії у розвитку та прогресуванні хронічного пародонтиту, проте інтегрований вплив автоімунних механізмів на тканини пародонта при ЦД розглядається поки що фрагментарно [4]. Тим часом клінічна практика свідчить, що поєднана патологія може спричинювати стрімке погіршення стану пародонта та підвищувати ризик ускладнень з боку слизової оболонки ротової порожнини, ріст рухливості зубів, а також деструкцію пародонтальних тканин навіть за належного контролю глікемії. Відсутність узагальнених даних щодо специфіки клінічного перебігу запально-деструктивних про-

цесів у яснах саме у пацієнтів із ЦД I та II типу на тлі автоімунного тиреоїдиту ускладнює розробку ефективних програм профілактики та лікування, що потребує подальших досліджень.

**Метою** даного дослідження була клінічна оцінка показників стоматологічного статусу у хворих на цукровий діабет I та II типу на тлі автоімунного тиреоїдиту.

**Матеріал та методи дослідження.** В дослідженні брало участь 150 осіб у віці від 24 до 60 років, які звернулися до ендокринологічної міської клінічної лікарні міста Києва, Київського міського клінічного ендокринологічного центру. У всіх хворих був встановлений діагноз захворювання ендокринної системи, а також виявлені зміни зі сторони тканин пародонту. Пацієнтів було поділено на 2 групи:

- Перша група – 46 осіб з цукровим діабетом 1 типу (ЦД 1) та автоімунним тиреоїдитом (АІТ) у віці від 24 до 49 років (14 чоловіків та 32 жінок).
- Друга група – 59 осіб з ЦД 2 типу та АІТ у віці від 38 до 60 років, (23 чоловіків та 36 жінок).
- Контрольна група – 45 осіб без ендокринної патології у віці від 24 до 60 років.

Стоматологічний огляд проведено в умовах стоматологічного кабінету. Обстеження проводилося за загальноприйнятою методикою з використанням стандартних стоматологічних інструментів, що входять до оглядового набору.

Для оцінки стану тканини пародонту і гігієні порожнини рота використовували наступні індекси [5]:

– папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА % для оцінки вираженості запальних змін пародонту. Індекс РМА % розраховували за формулою:  $RMA = (\text{сума балів} / 3 \times \text{число зубів}) \times 100 \%$ ; (0 % – норма, до 30 % – легкий ступінь тяжкості, 31-60 % – середній ступінь тяжкості, 61 % і вище – важкий ступінь тяжкості);

– рівень гігієни порожнини рота оцінювали за допомогою індексу Грин-Вермільона (ОНІ-S).

– CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs) – індекс для скринінгової оцінки стану пародонту та обсягу необхідного лікування.

– Пародонтальний індекс (ПІ) – визначає ступінь ураження тканин пародонта (0–0,1 – клінічно нормальні ясна; 0,1–1,0 – гінгівіт; 1,5–4,0 – пародонтит середнього ступеня; 4,0–8,0 – пародонтит тяжкого ступеня)

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel 2016. Статистичну обробку результатів експеримен-

тального дослідження здійснювали методами варіаційного аналізу з використанням t-критерію Стьюдента, при цьому різницю вважали статистично вірогідною за умови  $p < 0,01$  [6, с. 124].

**Результати та їх обговорення.** Таблиця 1 містить дані щодо характеру скарг у пацієнтів, хворих на цукровий діабет I та II типу на тлі аутоімунного тиреоїдиту.

Аналіз результатів дає змогу стверджувати, що більшість обстежених відмічали кровоточивість ясен, неприємний запах із рота та біль під час чищення зубів, причому у жінок ці скарги зустрічалися частіше, ніж у чоловіків. У 100 % пацієнтів обох статей спостерігалася підвищена рухливість зубів і частково порушене жування, що свідчить про прогресуюче ураження тканин пародонта і значний вплив поєднаної ендокринної патології на стан ротової порожнини. Переважання скарг на кровоточивість ясен і біль указує на виражені запальні явища, а наявність неприємного запаху з рота може бути пов'язана як зі змінами мікробіоценозу внаслідок гіперглікемії, так і з порушеною гігієною ротової порожнини. Водночас зростання рухливості зубів та порушення жувальної функції є ознаками вже наявних деструктивних процесів у тканинах пародонта, що підтверджує тяжкість клінічного перебігу захворювання.

Результати досліджень особливостей клінічної картини у пацієнтів хворих на цукровий діабет I та II типу на тлі аутоімунного тиреоїдиту представлено у таблиці 2.

Представлені в таблиці дані узгоджуються з даними щодо скарг: виявлений набряк і гіперемія підтверджують активний запальний процес, а пародонтальні кишені глибиною 4,5–7,5 мм можуть свідчити про схильність до подальшого поглиблення патологічних змін у пародонті. Крім того, 12 % чоловіків і 18 % жінок мали порушене прикріплення вуздечки, що потенційно посилює травматизацію ясен і погіршує профілактику та лікування запальних захворювань ротової порожнини.

У таблиці 3 наведено результати дослідження стану тканин пародонту і гігієни порожнини рота у обстежених пацієнтів.

Згідно з отриманими показниками, у пацієнтів із ЦД I і II типу на тлі АІТ спостерігається суттєве зростання індексу РМА (у середньому близько 32–33 %), що вказує на запальні зміни в яснах середнього ступеня тяжкості. Також у цих групах зафіксовано високі значення індексу ОНІ-S, що свідчить про недостатню гігієну порожнини рота; такий рівень є значно вищим порівняно з контрольною групою ( $3,50 \pm 0,31$  і  $3,71 \pm 0,28$  проти  $1,2 \pm 0,11$  відповідно). Показник ПІ, який в основних групах перевищував 4,0, свідчить про тяжкі форми пародонтиту, тоді як у здорових обстежуваних він перебуває в межах 1,0 або нижче, що відповідає клінічно здоровим яснам чи гінгівіту легкого ступеня. Істотне зростання усіх індексів, пов'язаних із запаленням і незадовільним станом гігієни, демонструє, що поєднана ендокринна

Таблиця 1

**Характеристика скарг у пацієнтів хворих на цукровий діабет I та II типу на тлі аутоімунного тиреоїдиту, %**

Фактор	Стать	Чоловіки	Жінки
Кровоточивість з ясен		37	63
Неприємний запах з рота		40	60
Біль при чистці зубів		33	67
Підвищення рухливості зубів		100	100
Частково порушення жування		100	100

Таблиця 2

**Особливості клінічної картини у пацієнтів хворих на цукровий діабет I та II типу на тлі аутоімунного тиреоїдиту, %**

Фактор	Стать	Чоловіки	Жінки
Набряк ясен		100	100
Гіперемія ясен		100	100
Наявність пародонтальних карманів		10	10
Порушення прикріплення вуздечки		12	18

Таблиця 3

## Моніторинг стану тканин пародонту і гігієни порожнини рота у групах пацієнтів, M±m

Група	Індекс	PMA%	ОHI-S	ПІ
1. ЦД I + АІТ, n=46		32,60±0,05 p<0,001	3,50±0,31 p<0,001	4,7±0,44 p<0,001
2. ЦД II + АІТ, n=59		33,4±0,03 p<0,001	3,71±0,28 p<0,001	4,9±0,41 p<0,001
3. Контрольна група, n=45		13,9±0,03	1,2±0,11	0,9 ± 0,02

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від групи контролю.

Таблиця 4

## Моніторинг стану тканин пародонту за індексом СРІТN у групах пацієнтів, %

Група	Індекс	СРІТN0	СРІТN1-2	СРІТN3	СРІТN4
1. ЦД I + АІТ, n=46		0	62,3	27,4	3,3
2. ЦД II + АІТ, n=59		0	64,1	32,5	3,4
3. Контрольна група, n=45		87,0	13,0	0	0

патологія значно ускладнює перебіг пародонтиту та збільшує ризик його прогресування.

Дані щодо аналізу стану тканин пародонту за індексом СРІТN представлено у таблиці 4.

Дані індексу СРІТN, відображені у таблиці 4, підтверджують невтішну клінічну картину, адже у контрольній групі понад 80 % обстежених мали здоровий пародонт (СРІТN0), тоді як серед пацієнтів із ЦД I та II типу на тлі АІТ жодної здорової ділянки (СРІТN0) не було виявлено, і переважали значення, що відповідають легким чи помірним формам гінгівіту (СРІТN1–2). Близько 30 % у цих групах мали СРІТN3, що свідчить про наявність пародонтиту, а в окремих випадках (3,3–3,4 %) фіксується найвищий ступінь (СРІТN4), пов'язаний із глибокими пародонтальними кишнями та тяжкими деструктивними ураженнями. Така суттєва відмінність між дослідними групами й контрольною підкреслює негативний вплив цукрового діабету та аутоімунного тиреоїдиту на стан ротової порожнини.

**Висновки.** 1. Показники клінічного обстеження й аналіз стоматологічного статусу (PMA, ОHI-S, ПІ, СРІТN), а також характер скарг (кровоточивість із ясен, біль, неприємний запах, підвищена рухливість зубів) підтверджують, що поєднання цукрового діабету I чи II типу з аутоімунним тиреоїдитом значно ускладнює перебіг запально-деструктивних захворювань тканин пародонта, збільшує глибину пародонтальних кишень та погіршує гігієну ротової порожнини.

2. Виявлена відсутність осіб із клінічно здоровим пародонтом за індексом СРІТN (СРІТN0=0 %) у групах хворих на ЦД I та II типу з аутоімунним тиреоїдитом, а також вірогідне переважання

середніх і тяжких форм гінгівіту та пародонтиту (СРІТN3–4) засвідчують необхідність розширених профілактично-лікувальних заходів, що виходять за межі стандартних методик пародонтологічної допомоги.

## Література:

- Ziukaite L., Slot D.E., Van der Weijden F.A. Prevalence of diabetes mellitus in people clinically diagnosed with periodontitis: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *J Clin Periodontol.* 2018. № 45(6). P. 650-662. doi: 10.1111/jcpe.12839.
- Zheng M., Wang C., Ali A., Shih Y.A., Xie Q., Guo C. Prevalence of periodontitis in people clinically diagnosed with diabetes mellitus: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Acta Diabetol.* 2021. № 58(10). P. 1307-1327. doi: 10.1007/s00592-021-01738-2.
- Nascimento G.G., Leite F.R.M., Vestergaard P., Scheutz F., López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol.* 2018. № 55(7). P. 653-667. doi: 10.1007/s00592-018-1120-4.
- Pérez-Losada F.L., Estrugo-Devesa A., Castellanos-Cosano L., Segura-Egea J.J., López-López J., Velasco-Ortega E. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020. № 9(2). P. 540. doi: 10.3390/jcm9020540.
- Терапевтична стоматологія дитячого віку: підруч./ Л.О. Хоменко, та ін.; за ред. Л.О. Хоменко. Київ: «Книга плюс», 2014. Том 1. 432 с.
- Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету.* 2017. Вип. 2. С. 124-28.

**References:**

1. Ziukaite, L., Slot, D.E., Van der Weijden, F.A. (2018). Prevalence of diabetes mellitus in people clinically diagnosed with periodontitis: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *J Clin Periodontol*, 45(6), 650-662. doi: 10.1111/jcpe.12839.
2. Zheng, M., Wang, C., Ali, A., Shih, Y.A., Xie, Q., Guo, C. (2021). Prevalence of periodontitis in people clinically diagnosed with diabetes mellitus: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Acta Diabetol*, 58(10), 1307-1327. doi: 10.1007/s00592-021-01738-2.
3. Nascimento, G.G., Leite, F.R.M., Vestergaard, P., Scheutz, F., López, R. (2018). Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol*. 55(7), 653-667. doi: 10.1007/s00592-018-1120-4.
4. Pérez-Losada, F.L., Estrugo-Devesa, A., Castellanos-Cosano, L., Segura-Egea, J.J., López-López, J., Velasco-Ortega, E. (2020). Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 9(2), 540. doi: 10.3390/jcm9020540.
5. Khomenko, L.O., Chaykovskyy, Yu.B., Smolyar, N.I., et al. (2014). *Terapevtychna stomatolohiya dytyachoho viku [Therapeutic dentistry for children]*, L. O. Khomenko (Ed). Kyiv: Knyha plyus, 432 [in Ukrainian].
6. Rohach, I.M., Keretsman, A.O., Sitkar, A.D. (2017). Pravylny vybranyy metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzhen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University*, 2(56), 124-28 [in Ukrainian].

## ЗМІСТ

### ТЕРАПЕВТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

**А.Ю. Адубецька, С.А. Шнайдер, О.А. Глазунов, Ж.О. Новікова, О.А. Прийма**

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ТРИГЛЦЕРИДІВ У РОТОВІЙ РІДИНІ  
ПАЦІЄНТІВ З ПЕРИМПЛАНТИТАМИ НА ТЛІ  
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ.....2

**М.Е. Діасамідзе**

ВПЛИВ COVID-19 НА ГОМЕОСТАЗ СЛИНИ: РОЛЬ А-АМІЛАЗИ, ГЛЮКОЗИ  
ТА SIGA У ВИНИКНЕННІ КАРІЄСУ ЗУБІВ.....6

**Д.Ю. Малій, С.А. Шнайдер**

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ  
У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТА ІІ ТИПУ НА ТЛІ  
АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ.....11

## CONTENTS

### THERAPEUTIC DENTISTRY

**A.Yu. Adubetska, S.A. Shnaider, O.A. Glazunov, Zh.O. Novikova, O.A. Pryima**

STUDY OF TRIGLYCERIDE CONTENT IN THE ORAL FLUID OF PATIENTS WITH PERIIMPLANTITIES AGAINST THE BACKGROUND OF THE TREATMENT AND PREVENTION COMPLEX.....2

**M.E. Diasamidze**

THE IMPACT OF COVID-19 ON SALIVA HOMEOSTASIS: ROLE OF A-AMYLASE, GLUCOSE AND SIGA IN THE ONSET OF DENTAL CARIES.....6

**D.Yu. Malyi, S.A. Shnaider**

CLINICAL ASSESSMENT OF DENTAL STATUS IN PATIENTS WITH TYPE I AND TYPE II DIABETES MELLITUS AGAINST THE BACKGROUND OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS.....11

## НОТАТКИ