

## Роль і місце тканин ясен у гормональній системі організму

Г.І. Ходоровський, Р.Р. Дмитренко, О.В. Ясінська, Т.С. Довгопола

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці; e-mail: george2808hodorovsky@gmail.com

*В огляді проаналізовано сучасні наукові публікації стосовно гормональної функції тканин ясен. Ясна продукують гормони: грелін, який самий за хімічною будовою і дією, як і грелін, що синтезується слизовою оболонкою шлунка; глюкокортикоїди – кортизол і кортизон. Гормонопродуруючі клітини тканин ясен функціонально пов'язані з іншими ендокринними органами. Механічне подразнення пародонта (хитання зуба) стимулює яснички до продукції релаксину за механізмом вісцеро-вісцерального ясна-ясничкового рефлексу, подібного до око-серцевого рефлексу Даніні-Ашнера. Під час овуляції антиоксидантна активність ясен найнижча порівняно з іншими фазами менструального циклу. Гінгівіт та пародонтит знижують чутливість тканин організму до інсуліну. Фізіологічна резистентність ясен залежить від функціонального стану ретино-гіпоталамо-епіфізарної системи. Темрява (стимулювання епіфіза) підвищує, а яскраве світло (пригнічення функції епіфіза) знижує антиоксидантну активність ясен.*

*Ключові слова: тканини ясен; шишкоподібна залоза; механізми регуляції; гормональна система.*

Гормони мають різні джерела походження, хімічну будову, механізм дії й ефекти на клітини-мішені. У своїй сукупності вони складають пул, який є вагомою часткою месенджерної системи організму [1]. Звичним є уявлення, що гормони продукуються залозами внутрішньої секреції, однак відомо, що гормони синтезуються й у інших органах і тканинах організму: головному мозку, нирках, серці, жировій тканині, органах травного тракту. Першою фізіологічною речовиною, названою «гормон», був секретин, що секретується S-клітинами слизової оболонки верхнього відділу тонкої кишки [2]. Вважають, що в епітеліальному шарі слизової оболонки рота відкрита нова глюкокортикоїдна система, яка відіграє важливу роль у захисті пародонта та у виникненні його захворювань [3]. Установлено, що кератиноцитам і фібробластам ясен та сли-

зової оболонки рота притаманна експресія генів АКТГ-рецептора (MC2R) і глюкокортикоїдного рецептора. Обидва типи клітин здатні не тільки активувати кортизон в активний кортизол, але й синтезувати останній під стимулювальною дією кортикотропіну (АКГТ), що було показано *in vitro* на культурі названих клітин ясен. При цьому кератиноцити (поверхневий шар епітелію ясен), на відміну від фібробластів, містять фермент 11 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназу (11 $\beta$ -HSDs). Цей фермент контролює деактивацію кортизолу і його експресія проявляється по-різному в нормі (у клітинах зроговілого епітелію і слинних залоз) й у разі хвороб слизової оболонки рота (карцинома) [3]. Наявність високого вмісту кортизолу в ротовій рідині супроводжує запальний процес слизової оболонки рота [4].

Пошук джерел гормонопродукції в орга-

нізмі людини продовжується. У 2011 р. у рідині ясенної борозни був виявлений грелін. Цей нейропептид раніше був відомий як гормон апетиту (голоду), що утворюється слизовою оболонкою шлунка (грелінергічними I/D1 клітинами фундального відділу шлунка). Грелін складається з 28 амінокислот, активується ферментом грелін-О-ацетилтрансферазою. У незначній кількості синтезується в аркуатному ядрі гіпоталамуса та має властивості гонадоліберину, взаємодіє з нейронами гіпокампа і впливає на формування емоцій, кров'яний тиск та біоритми. У клінічних умовах на здорових добровольцях і в дослідках *in vitro* на клітинах епітелію ясен людини імуноцитохімічним способом продемонстрована здатність епітелію і фіброластів власної пластинки ясен продукувати грелін. Автори описують також механізм дії греліну, який полягає в підвищенні внутрішньоклітинної мобілізації кальцію і вмісту цАМФ у клітинах епітелію [5]. Було встановлено, що синтетичний гормон грелін пригнічує продукцію інтерлейкіну ІЛ-8 епітеліальними клітинами слизової оболонки рота, стимульовану фактором некрозу пухлин  $\beta$  (ФНП  $\beta$ ). На їх думку, гормон грелін, що продукується тканинами ясен, має відношення до реагування імунної системи на патогенні збудники, а також як месенджер регулює обмін речовин через впливу на нейрони центру голоду гіпоталамуса. Саме тому його називають гормоном голоду, він є антагоністом лептину – гормону ситості (насичення), що продукується клітинами жирової тканини – адипоцитами. Грелін і лептин займають певне місце в гіпоталамо-гіпофізарній системі [6].

Нині відомо, що грелін продукується, в основному, слизовою оболонкою шлунка. Водночас його синтезують тканини ясен, селезінка, тонка та товста кишки, нирки, сім'яники та плацента. Тому в останні роки грелін привертає все більшу увагу дослідників різних країн і різних спеціальностей, свідченням чого є велика кількість наукових

праць, присвячених його вивченню [7]. Стверджується, що грелін не просто черговий гастроінтестинальний гормон. Його вважають новим рилізінг-фактором гормону росту (соматоліберином). Завдяки стимулювальній дії греліну на гормон росту, моторику шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і апетит він має позитивний вплив на енергетичний обмін, що призводить до збільшення маси тіла. Грелін і лептин комплементарні один до одного, одночасно будучи антагоністами, при гострих і хронічних змінах енергетичного балансу через гіпоталамічний нейропептид  $Y$  їх впливи нормалізують обмін енергії. Грелін ідентифікують як ключову ланку, раніше невідому, між шлунком і гіпоталамусом, які утворюють систему контролю функцій ШКТ, енергетичного балансу і росту.

Низка наукових досліджень спрямована на вивчення функціонального зв'язку між тканинами ясен та пародонта, в цілому, з гормональною активністю жіночого організму. Особливе місце в таких взаємних впливах належить жіночим статевим гормонам. Досить детально описані впливи естрогенів та прогестерону як ендогенного походження, так і гормонів замісної терапії й контрацептивів, на тканини пародонта жіночого організму різного віку, включаючи пубертатний період [8]. Найчастіше захворювання на генералізований пародонтит діагностується в жінок з гормональною перебудовою організму: в передклімактеричний період, при передчасному клімаксі, з безпліддям на тлі недостатності статевих гормонів та у дівчат при патології статевого дозрівання [9]. В останні роки кількість праць такого напрямку досліджень продовжує зростати. Відомо, що в Німеччині частота звернень і ортодонтичного лікування дітей і підлітків віком від 11 до 14 років вища у дівчат, ніж у хлопчиків такого самого віку [10]. Виявлений зв'язок між полікістозом яєчників і запаленням ясен, при цьому наявність полікістозу спричиняє посилення запалення і навпаки [11]. Дослідження антиоксидантної

здатності ротової рідини показало її нижчий рівень під час овуляції, ніж у фолікулярній фазі менструального циклу [12], а вагітність асоціюється з підвищеним ризиком розвитку захворювань пародонта [13].

Структура та розповсюдженість захворювань тканин пародонта в жінок залежить не тільки від віку, характеру та тривалості менопаузи, а й від вмісту естрогенів у ротовій рідині [9]. У 2009 р. в епітелії слинних залоз людини були відкриті функціонально активні естрогенові  $\alpha$ - і  $\beta$ -рецептори, які опосередковано беруть участь у здійсненні імунomodуючих ефектів [14]. Це розкриває один із існуючих механізмів впливу естрогенів на структурно-функціональний стан тканин пародонта, а саме через слину. У цьому контексті існує низка досліджень зв'язку між захворюваннями пародонта і несприятливим перебігом вагітності (передчасні пологи) [15]. Дані деяких досліджень пояснюють цей факт. Зокрема, встановлено, що локальні зміни в тканинах пародонта щурів (запальні процеси), ортодонтичні маніпуляції (рух зуба) підвищують рівень експресії релаксину (Rln1 mPНК) клітинами гранульози фолікулів яєчника [16]. Добре відомо, що релаксин є чинником, який продукується жовтим тілом яєчників і плацентою, особливо наприкінці терміну вагітності, і сприяє пологам (релаксація лобкового симфізу, розширення шийки матки). Експериментальні дані про те, що механічне подразнення тканин ясен та всього пародонта стимулює продукцію релаксину яєчниками можна інтерпретувати як прояв механізму вісцеро-віцерального рефлексу, тобто вплив ясен на яєчники нервово-рефлекторним шляхом.

Щодо зв'язку клітинних елементів ясен із чоловічими статевими гормонами, то значно менше праць, у яких досліджувалася роль андрогенів у фізіології й патології ясен і пародонта. Тестостеронові рецептори виявлені в тканинах ясен і пародонта в цілому. Велика кількість таких рецепторів на фібробластах, де тестостерон збільшує синтез

матрикса [17, 18]. Kosasa і Soory [19] встановили, що у відповідь на дію інтерлейкіну 1 (IL-1) хронічно запалені тканини ясен і періодонтальна зв'язка реагують підвищенням метаболізму андрогенів і синтезу інсуліноподібного фактора росту в тканинах ясен і культурі фібробластів. Інші дослідники продемонстрували, що підвищення концентрації дигідротестостерону прогресивно знижує продукцію IL-6 ізольованими клітинами ясен здорових людей і пацієнтів із запальною гіперплазією ясен [20]. Подібне встановили й Gornstein і Lapp [21], які виявили рецептори андрогенів у тканинах ясен і фібробластах періодонтальної зв'язки, а також те, що андрогени знижують продукцію IL-6 клітинами з такими рецепторами.

Тестостерон впливає на циклооксигеназний процес арахідонової кислоти в яснах пригніченням секреції простагландинів, він має протизапальну дію, у тому числі на рівні пародонта [22, 20]. Досліджено вплив кастрації самців та ін'єкцій тестостерону кастрованим тваринам (субфізіологічні та надфізіологічні дози) на процес запалення в яснах і кісткову тканину щелеп після накладання лігатури на зуби. Автори дійшли висновку, що тестостерон чинить регуляторну дію на тканини ясен [23]. Вважають, що доведена роль рецепторів андрогенів (РА) у функції фібробластів ясен (гормоносинтезуючих клітин). Оксид азоту (NO), індукований IL-1 $\beta$ , пригнічує РА-опосередковану продукцію колагену фібробластами ясен людини, як і блокада РА флутамідом [24].

У людей із хронічним пародонтитом встановлено високий рівень асоціації між підвищеним рівнем дегідроепіандростерону у рідині ясенної борозни і важкістю перебігу пародонтиту [25]. Цікаво, що в сироватці крові рівень цей показник був однаковим у чоловіків та жінок [26].

Як експериментальними, так і клінічними дослідженнями підтверджений зв'язок пародонта з інсулярним апаратом підшлункової залози. Групою науковців з Бразилії

на науково-практичній конференції (квітень 2013) [27] висвітлені дані досліджень, які вказують на те, що захворювання пародонта знижує чутливість щурів до інсуліну та його сигнальну функцію. Одним із можливих шляхів такого впливу пародонта вони вважають фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , вміст якого в плазмі крові тварин був підвищеним. Автори вважають, що слід упереджувати виникнення запальних процесів, зокрема пародонтиту, для уникнення розвитку цукрового діабету [28]. Інша група дослідників довела, що захворювання пародонта у самиць мають наслідком розлади ендокринної регуляції у їх потомства. У щурів-самиць експериментально викликали патологію пародонта і через 7 діб спарювали зі здоровими самцями. Установлено, що потомство чоловічої статі в дорослому віці було інсулінорезистентним, а сигнальна функція інсуліну була зниженою [27].

2014 р. у системі взаємозв'язку хвороб пародонта і цукрового діабету виявлена ще одна цікава і важлива деталь. У клінічній практиці відома ситуація поєднання діабету 2-го типу, асоційованого з надлишковою масою тіла і пародонтитом, що утворює «хйбне коло» між системними та локальними (на рівні порожнини рота) проявами захворювання. При цьому зміни в імунній системі організму є однаково загрозливими щодо перебігу обох захворювань. Останні дані свідчать про те, що імунна система відіграє певну роль у поєднаному існуванні ожиріння і діабету 2-го типу та доводять, що імунні клітини проявляють схожі функціональні характеристики при поєднаному з ожирінням діабеті 2-го типу та пародонтитом. Автори стверджують, що такий взаємозв'язок трьох компонентів розкриває новий підхід до розуміння ролі імунної дисфункції у розвитку патогенетичних зв'язків між даними захворюваннями [29]. Вважають, що при поєднаній патології ураження пародонта є не менш вагомим фактором ризику летальності, ніж цукровий діабет [30].

Серед ендокринних залоз, зв'язок яких з пародонтом (яснами) вивчався в нормі і патології, не приділялося достатньої уваги епіфізу (шишкоподібній залозі), і це при тому, що в останні роки, разом з іншими нейромедіаторними системами, стали виділяти мелатонінергічну [31]. Мелатонін – основний гормон епіфіза мозку, який не тільки синхронізує ритми периферичних тканин, а й здійснює антистресовий і антиоксидантний захист організму за впливу небезпечних чинників зовнішнього середовища, зокрема гіпоксії [32].

У наших дослідженнях зміни функціонального стану епіфіза мозку утриманням тварин при тривалому освітленні (фізіологічна епіфізектомія) або тривалій темряві (стимуляція синтезу і секреції мелатоніну) мали помітний вплив на стан фізіологічної резистентності ясен [33]. У статевозрілих самців щурів фізіологічна епіфізектомія посилювала вільнорадикальне окиснення ліпідів у тканинах ясен (накопичення його продуктів дієнових кон'югат, малонового альдегіду) з одночасним зростанням активності захисних ферментів, особливо каталази (більше ніж удвічі). За такого стану змінюється показник балансу ферментативної системи захисту (супероксиддисмутаза / каталаза) і зростає інтегральний показник відношення сумарної ферментативної антиоксидантної активності (АО) до сумарного вмісту продуктів ПОЛ (ПО) – індекс АО/ПО.

Є експериментальні й клінічні дані про причетність ренін-ангіотензинової системи до регуляції функціонального стану тканин ясен. Імуноцитохімічним методом у тканині ясен установлена наявність ангіотензин II-рецепторів типу 1 (AT1R) та підвищення вмісту показників їх функціонування після стимуляції ІЛ-1 $\beta$  [34]. Кератиноцити ясен виробляють епінефрин (адреналін), який міститься в ротовій рідині. В дослідях на культурі цих клітин в них виявлені також адренергічні  $\alpha$ - і  $\beta$ -рецептори. Автори вважають, що це пояснює механізм послаблення загоєння ран тканин ясен після

стресіндуктованого підвищення вмісту катехохламінів у слині людини [35].

## ВИСНОВКИ

1. Тканинам ясен властива гормонопродуруюча функція.

2. Кератиноцити і фібробласти ясен синтезують грелін (аналогічний такому в слизовій оболонці шлунка), кортизол і кортизон, який тут не лише синтезується, а й метаболізується в кортизол.

3. В епітеліальному шарі слизової оболонки ясен відкрита глюкокортикоїдна система, у якій кератиноцити, маючи специфічні рецептори до адренокортикотропіну, реагують на нього як *in vivo*, так і *in vitro*. В організмі існує гіпоталамо-гіпофізарно-гінгівальна глюкокортикоїдна система.

4. Фізіологічна резистентність ясен залежить від функціонального стану ретино-гіпоталамо-епіфізарної системи.

5. Між тканинами ясен і залозами внутрішньої секреції (гонади, острівці підшлункової залози, епіфіз мозку) існують складні відносини, які потребують подальшого більш глибокого вивчення.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co authors of the article.*

**Г.И. Ходоровский, Р.Р. Дмитренко,  
Е.В. Ясинская, Т. С. Довгополая**

## РОЛЬ И МЕСТО ТКАНЕЙ ДЕСЕН В ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ ОРГАНИЗМА

В обзоре проанализированы современные научные публикации и собственные данные о гормональной функции тканей десен. Эти ткани продуцируют гормоны: грелин, такой же по химическому строению и действию, как и грелин, синтезируемый слизистой оболочкой желудка; глюкокортикоиды кортизол и

кортизон. Гормонопродуцирующие клетки тканей десен функционально связаны с другими эндокринными органами. Механическое раздражение пародонта (расшатывание зуба) стимулирует яичники к продукции релаксина по механизму висцеро-висцерального десенно-яичникового рефлекса, схожего с глазо-сердечным рефлексом Данини-Ашнера. Во время овуляции антиоксидантная активность десен самая низкая по сравнению с другими фазами менструального цикла. Гингивит и пародонтит снижают чувствительность тканей организма к инсулину. Физиологическая устойчивость десен зависит от функционального состояния ретино-гипоталамо-эпифизарной системы. Темнота (стимулирование эпифиза) повышает, а яркий свет (подавляет функцию эпифиза) снижает антиоксидантную активность десен.

Ключевые слова: ткани десен; шишковидная железа; механизмы регуляции; гормональная система.

**G.I. Khodorovskiy, R.R. Dmitrenko,  
O.V. Yasinska, T.S. Dovgopola**

## THE ROLE OF GINGIVAL TISSUES IN THE BODY'S HORMONAL SYSTEM

We reviewed published articles and own experimental data concerning the hormonal functions of gingival tissues. It is concluded that gingival tissues produce: grelin which is the analogue of the stomach grelin, glucocorticoids cortisone and cortisol. Gingival tissues are functionally connected and interact with the other hormone producing tissues, and with endocrine glands. The interaction is of two types – by humoral and nervous ways. Mechanical irritation of gingival tissues (the movement of a tooth) increases the production of relaxin by ovaries. Mechanism of that is viscerovisceral reflex – gingivo-ovarian reflex, similar to the eye-cardiac Danini Ashner reflex. In the phase of ovulation the antioxidant activity of gingival tissues is the lowest, comparatively to the other phases of the menstrual cycle. Gingivitis and parodontitis decrease the sensitivity of tissues to insulin. Physiological gingival resistance depends on the functional state of retino-hypothalamic-epiphysis system: darkness (stimulation of epiphysis) increases, and bright light decreases the antioxidant activity.

Key words: gum tissues, pineal gland, regulation mechanisms, hormonal system.

*Higher state educational establishment "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi. e-mail: george2808hodorovsky@gmail.com*

## REFERENCES.

1. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13<sup>th</sup> ed. Saunders: Elsevier, 2015. 1168.
2. Henriksen JH, Schaffalitzky de Muckadell OB. Secretin the first hormone. *Ugeskr Laeger*. 2002;164(3):320-5.
3. Cirillo N, Hassona Y, Pignatelli M, Gasparoto TH, Morgan

- DJ, Prime SS. Characterization of a novel oral glucocorticoid system and its possible role in disease. *J Dent Res.* 2012;91(1):97-103. doi: 10.1177/0022034511427909
4. Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary Cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res.* 2009;20(3):288-92. doi: 10.4103/0970-9290.57361
  5. Ohta K, Laborde NJ, Kajiya M, Shin J, Zhu T, Thondukolam AK, Min C, Kamata N, Karimbux NY, Stashenko P, Kawai T. Expression and possible immune-regulatory function of ghrelin in oral epithelium. *J Dent Res.* 2011;90(1):1286-92. doi: 10.1177/0022034511420431
  6. Butenko EV, Shulga AS. Change in the ratios of ghrelin and leptin concentrations in women's blood during physiological and pathological pregnancy: Proceeding of the IV International scientific-practical conference "Actual problems of biology, nanotechnology and medicine", Rostov-on-Don Sep 22 25, 2011. Rostov-on-Don, 2011, P. 66-7. [Russian].
  7. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimiya M. Ghrelin, appetite and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J.* 2004;18(3):439-56. doi: 10.1096/fj.03-0641rev
  8. Güncü GN, Tözüm TF, Çağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium - review of literature. *Aust Dent J.* 2005;50(3):138-45.
  9. Biloklytska HF, Neyko YeM, Kaminsky VYa, Shevchuk VM. Structure of periodontal tissue diseases in women with physiological and surgical menopause complicated by post-infection syndrome. *Gal Med J.* 2004;11(1):133-6. [Ukrainian].
  10. Krey KF, Hirsch C. Frequency of orthodontic treatment in German children and adolescents: influence of age, gender, and socio-economic status. *Eur J Orthod.* 2012;34(2):152-7. doi: 10.1093/ejo/cjq155
  11. Özçaka Ö, Ceyhan BÖ, Akcalı A, Biçakci N, Lappin DF, Buduneli N. Is there an interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *J Periodontol.* 2012;83(12):1529-37. doi: 10.1902/jop.2012.110588
  12. Larjava H, Koivisto L, Häkkinen L, Heino J. Epithelial integrins with special reference to oral epithelial. *J Dent Res.* 2011;90(12):1367-76. doi: 10.1177/0022034511402207
  13. Yie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, Pridjian G, Maney P, Delarosa RL, Buekens P. Change of periodontal disease status during and after pregnancy. *J Periodontol.* 2013;84(6):725-31. doi: 10.1902/jop.2012.120235
  14. Tsinti M, Kassi E, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou E, Moutsatsou P, Patsouris E, Manoussakis MN. Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate immunomodulatory effects. *Eur J Oral Sci.* 2009;117(5):498-505. doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00659.x
  15. Han YW. Oral health and adverse pregnancy outcomes – what's next? *J Dent Res.* 2011;90(3):289-93. doi: 10.1177/0022034510381905
  16. Yang SY, Ko HM, Kang JH, Moon YH, Yoo HI, Jung NR, Kim MS, Cho JH, Oh WM, Kim SH. Relaxin is up-regulated in the rat ovary by orthodontic tooth movement. *Eur J Oral Sci.* 2011;119(2):115-20. doi: 10.1111/j.1600-0722.2011.00814.x
  17. Ojanotko A, Nienstend W, Harri MP. Metabolism of testosterone by human healthy and inflamed gingiva in vitro. *Arch Oral Biol.* 1980;25(7):481-4.
  18. Sooriyamoorthy M, Gover DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 1989;16(4):201-8.
  19. Kasasa SC, Soory M. The effects of interleukin-1 (IL-1) on androgen metabolism in human gingival tissue (HGT) and periodontal ligament (PDU). *J Clin Periodontol.* 1996;23:419-24.
  20. Parkar M, Tabona P, Newman H, Olsen I. IL-6 expression by oral fibroblasts is regulated by androgen. *Cytokine.* 1998;10(8):613-9. doi:10.1006/cyto.1998.0336
  21. Gornstein RA, Lapp CA, Bustos-Valdes SM, Zamorano P. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* 1999;70(6):604-9. doi: 10.1902/jop.1999.70.6.604
  22. ElAttar TM, Lin HS, Tira DE. Testosterone inhibits prostaglandin formation by human gingival connective tissue: relationship to 14C-arachidonic acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Med.* 1982;9(1):25-34.
  23. Steffens JP, Coimbra LS, Ramalho-Lucas PD, Rossa C Jr, Spolidorio LC. The effect of supra- and subphysiologic testosterone levels on ligature-induced bone loss in rats – a radiographic and histologic pilot study. *J Periodontol.* 2012;83(11):1432-9. doi: 10.1902/jop.2012.110658
  24. Lin SJ, Lu HK, Lee HW, Chen YC, Li CL, Wang LF. Nitric oxide inhibits androgen receptor-mediated collagen production in human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res.* 2012;47(6):701-10. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01484.x
  25. Cakmak O, Alkan BA, Ozsoy S, Sen A, Abdulrezzak U. Association of gingival crevicular fluid cortisol/dehydroepiandrosterone levels with periodontal status. *J Periodontol.* 2014;85(8):e287-94. doi: 10.1902/jop.2014.130787
  26. Srinivasan B, Premkumar S. Assessment of serum dehydroepiandrosterone sulfate in subjects during the prepubertal, pubertal, and adult stages skeletal maturation. *Eur J Orthod.* 2014;34(4):447-51. doi: 10.1093/ejo/cjr041
  27. Shirakashi DJ, Leal RP, Colombo NH, Chiba FY, Garbin CA, Jardim EG Jr, Antoniali C, Sumida DH. Maternal periodontal disease in rats decreases insulin sensitivity and insulin signaling in adult offspring. *J Periodontol.* 2013;84(3):407-14. doi: 10.1902/jop.2012.110372
  28. Colombo NH, Shirakashi DJ, Chiba FY, Coutinho MS, Ervolino E, Garbin CA, Machado UF, Sumida DH. Periodontal diseases decreases insulin sensitivity and insulin signaling. *J Periodontol.* 2012;83(7):864-70. doi: 10.1902/jop.2011.110349
  29. Zhu M, Nikolajczyk BS. Immune cell link obesity-

- associated type 2 diabetes and periodontitis. J Dent Res. 2014;93(4):346-52. doi: 10.1177/0022034513518943
30. Kebede TG, Holtfreter B, Kocher T, Meisel P, Dietrich T, Biffar R, Dörr M, Völzke H, Pink C. Association of periodontal destruction and diabetes with mortality. J Dent Res. 2017;96(1):56-63. doi: 10.1177/0022034516668839
31. Pevet P. The melatonergic system. Encephale. 2006; 32(5):S826-33.
32. Zamorskii II. Participation of melatonergic system of organism in the mechanisms of immediate adaptation to acute hypoxia. Clin. and experim. pathol. 2012;11(3 Ch 1):74-6. [Russian].
33. Khodorovsky GI, Dmitrenko RR, Yasinska OV. The role of retinalhypotalamic-pineal system in pro and antioxidant processes in the gingival tissues of adult male albino rats. Fiziol Zh. 2013;59(6):57-62. [Ukrainian].
34. Nakamura T, Hasegawa-Nakamura K, Sakoda K, Matsuyama T, Noguchi K. Involvement of angiotensin II type 1 receptors in interleukin-1 $\beta$ -induced interleukin-6 production in human gingival fibroblasts. Eur J Oral Sci. 2011;119(5):345-51. doi: 10.1111/j.1600-0722.2011.00850.x
35. Steenhuis P, Huntley RE, Gurenko Z, Yin L, Dale BA, Fazel N, Isseroff RR. Adrenergic signaling in human oral keratinocytes and wound repair. J Dent Res. 2011;90(2):186-92. doi: 10.1177/0022034510388034

*Матеріал надійшов  
до редакції 12.05.2018*