

© Team of authors, 2024 / © Коллектив авторов, 2024

3.1.9. Surgery, 3.1.7. Dentistry, 3.3.3. Pathological physiology / 3.1.9. Хирургия, 3.1.7. Стомато-логия, 3.3.3. Патологическая физиология

Role of diffuse neuroendocrine epithelial system in pathogenesis of combined periodontium lesions and Barrett's esophagus

Yu.L. Osipova¹, L.Yu. Ostrovskaya¹, V.M. Morgunova¹, O.V. Ermakova¹, L.V. Arinina¹, D.A. Domenyuk², T.S. Kochkonyan², O.O. Ivanyuta²¹Saratov State Medical University name V.I. Razumovsky, Saratov, Russia²Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Contacts: Domenyuk Dmitry Anatolyevich – e-mail: domenyukda@mail.ru

Роль диффузной нейроэндокринной системы эпителия в патогенезе сочетанных поражений пародонта и пищевода Барретта

Ю.Л. Осипова¹, Л.Ю. Островская¹, В.М. Моргунова¹, О.В. Ермакова¹, Л.В. Аринина¹, Д.А. Доменюк², Т.С. Кочконян³, О.О. Иванюта²¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия²Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия³Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Контакты: Доменюк Дмитрий Анатольевич – e-mail: domenyukda@mail.ru

弥散性神经内分泌系统在牙周和巴雷特食管联合病变发病机制中的作用

Yu.L. Osipova¹, L.Yu. Ostrovskaya¹, V.M. Morgunova¹, O.V. Ermakova¹, L.V. Arinina¹, D.A. Domenyuk², T.S. Kochkonyan², O.O. Ivanyuta²¹萨拉托夫国立医科大学 (以V.I. Razumovsky命名), 俄罗斯, 萨拉托夫²斯塔夫罗波尔国立医科大学, 俄罗斯, 斯塔夫罗波尔³库班国立医科大学, 俄罗斯, 克拉斯诺达尔

联系方式: Domenyuk Dmitry Anatolyevich – 电子邮件: domenyukda@mail.ru

Introduction. The mechanisms behind inflammatory periodontium diseases against pathologies affecting esophagus are to do with a disturbed dynamic balance between aggression and factors and those of defense, which, primarily, is due to issues involving the neurohumoral regulation of the gastrointestinal tract.

Aim of study. This study focused on investigating the indicators pertaining to the diffuse endocrine system of the gums and esophagus mucous membrane in patients suffering from chronic periodontitis and Barrett's esophagus (BE).

Material and methods. The pool of the patients examined through the study included: 40 patients with periodontitis against BE; 40 patients with periodontitis with no somatic pathology; 20 virtually healthy individuals. Immunohistochemical and morphometric methods were employed to carry out a comparative analysis of quantitative indicators of gingival and esophageal epithelial cells immune-positive to endothelin-1, melatonin, as well as NO-synthase, in patients with varying degrees of inflammatory periodontium diseases.

Results. The obtained outcomes point at a decreased functional activity of melatonin-producing cells in the periodontal and esophageal epithelium, which leads to progressing destructive periodontium inflammation and disrupted recovery of the esophagus.

Conclusion. Anamnesis analysis showed that the severity of chronic periodontitis has a correlation with the esophagus pathology duration. The most significant changes in the studied parameters were observed in cases of moderate and severe periodontitis. Statistically significant changes were to be seen in all the parameters studies: hyperplasia of cells immune-positive to endothelin-1 and NO-synthase against reduced melatonin levels, whereas severe chronic periodontitis featured total hypoplasia of melatonin immune-positive cells in epithelial cells of the gum and esophagus.

Key words: diffuse endocrine system, periodontium diseases, Barrett's esophagus, endothelin-1, melatonin, NO synthase

Conflicts of interest. The author have no conflicts of interest to declare.

Funding. There was no funding for this study.

For citation: Osipova Yu.L., Ostrovskaya L.Yu., Morgunova V.M., Ermakova O.V., Arinina L.V., Domenyuk D.A., Kochkonyan T.S., Ivanyuta O.O. Role of diffuse neuroendocrine epithelial system in pathogenesis of combined periodontium lesions and Barrett's esophagus. Head and neck. Russian Journal. 2024;12(3):84–90

Doi: 10.25792/HN.2024.12.3.84-90

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Введение. Механизмы развития воспалительных заболеваний пародонта на фоне патологии пищевода связаны с нарушением динамического равновесия между факторами агрессии и защиты, в первую очередь за счет нарушений нейрогуморальной регуляции желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования. Изучена роль показателей диффузной эндокринной системы слизистой оболочки десны и пищевода у пациентов с хроническим пародонтитом и пищеводом Барретта (ПБ).

Материал и методы. Обследованы 40 больных пародонтитом на фоне ПБ, 40 пациентов с пародонтитом без соматической патологии и 20 практически здоровых лиц. На основании иммуногистохимического и морфометрического методов проведен сравнительный анализ количественных показателей эпителиоцитов десны и пищевода иммунопозитивных к эндотелину-1, мелатонину, NO-синтазе у пациентов с различной степенью тяжести воспалительных заболеваний пародонта.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о снижении функциональной активности клеток в эпителии пародонта и пищевода, продуцирующих мелатонин, что приводит к прогрессированию деструктивного воспаления пародонта и нарушению процессов репарации пищевода.

Заключение. Анализ анамнеза показал, что тяжесть течения хронического пародонтита коррелирует с длительностью патологии пищевода. Наиболее выраженные изменения изучаемых показателей наблюдались при пародонтите средней и тяжелой степеней тяжести. Регистрировали статистически значимые изменения всех исследуемых показателей: гиперплазию клеток, иммунопозитивных к эндотелину-1 и NO-синтазе, на фоне сниженных показателей мелатонина. Тяжелая степень хронического пародонтита характеризовалась тотальной гипоплазией мелатонин-иммунопозитивных клеток в эпителиоцитах десны и пищевода.

Ключевые слова: диффузная эндокринная система заболевания пародонта, пищевод Барретта, эндотелин-1, мелатонин, NO-синтаза

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Осипова Ю.Л., Островская Л.Ю., Моргунова В.М., Ермакова О.В., Аринина Л.В., Доменюк Д.А., Кочконян Т.С., Иванюта О.О. Роль диффузной нейроэндокринной системы эпителия в патогенезе сочетанных поражений пародонта и пищевода Барретта. Head and neck. Голова и шея. Российский журнал. 2024. 2024;12(3):84–90

Doi: 10.25792/HN.2024.12.3.84-90

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

引言：牙周炎症性疾病在食管病变背景下的发展机制与攻击因子和防护因子之间的动态平衡破坏相关，主要由于胃肠道的神经体液调节紊乱所致。

研究目标：研究慢性牙周炎和巴雷特食管（Barrett's Esophagus, PB）患者中牙龈和食管黏膜弥散性内分泌系统指标的作用。

材料与方法：研究了40名患有PB背景下牙周炎的患者、40名无躯体病变的牙周炎患者及20名基本健康个体。通过免疫组化和形态测量方法，对免疫阳性于内皮素-1、褪黑素、NO-合酶的牙龈和食管上皮细胞的定量指标进行了比较分析，这些患者具有不同严重程度的牙周炎症性疾病。

结果：结果显示，牙周和食管上皮中褪黑素产生细胞的功能活动降低，导致牙周的破坏性炎症加重和食管修复过程受损。

结论：病史分析表明，慢性牙周炎的严重程度与食管病变的持续时间呈正相关。中度和重度牙周炎患者的相关指标变化最为显著。所有研究指标均出现统计学上显著变化：在褪黑素指标降低的背景下，内皮素-1和NO-合酶免疫阳性细胞的增生被记录。重度慢性牙周炎的特征是牙龈和食管上皮细胞中褪黑素免疫阳性细胞的全面发育不全。

ключевые слова: диффузная эндокринная система, пародонтопатия, синдром Барретта, эндотелин-1, мелатонин, нитрикс-синтаза (NO-synthase)

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не получало внешнего финансирования.

Ссылка на статью: Osipova Yu.L., Ostrovskaya L.Yu., Morgunova V.M., Ermakova O.V., Arinina L.V., Domyuk D.A., Kochkonyan T.S., Ivanyuta O.O. Role of diffuse neuroendocrine epithelial system in pathogenesis of combined periodontium lesions and Barrett's esophagus. *Head and neck. Russian Journal*. 2024;12(3):84–90

Doi: 10.25792/HN.2024.12.3.84-90

автор несет ответственность за оригинальность предоставленных данных и за插图材料 (включая таблицы, графики и фотографии) в пределах своей компетенции.

Введение

Медико-социальная значимость патологии пародонта воспалительного генеза в структуре стоматологической заболеваемости обусловлена высокой частотой встречаемости данной нозологии, составляющей у взрослого населения Российской Федерации 62–94%, гетерогенностью этиопатогенетических факторов при мономорфном характере развития процесса, сложностью ранней диагностики пародонтопатий, интенсивностью течения при тенденции к прогрессированию и дальнейшей утрате зубов, снижением качества жизни пациентов [1–4]. Результаты научных исследований убедительно доказывают, что в этиопатогенезе пародонтопатий ключевая роль отводится микробной агрессии с образованием дентального налета, колонизационной резистентности тканей полости рта, а также состоянием гуморального и клеточного звеньев иммунитета, устанавливающих сопротивляемость структур пародонта к негативным воздействиям [5–9].

Воспалительные процессы в структурах пародонта, представляющие собой комплекс соединительнотканых, микроциркуляторных и сосудистых реакций в ответ на повреждение, имеют выраженные количественные различия, но существенно отличаются по качественным проявлениям [10–13]. В результате повреждения клеточных элементов и сосудов микроциркуляторного русла при воспалительной реакции отмечается выход биологически активных веществ в окружающие ткани, устанавливая распространенность, тяжесть и интенсивность воспалительного процесса, при этом наиболее встречаемой нозологической формой является генерализованное воспаление маргинального пародонта [14–17].

Клиницистами установлено, что морфофункциональная близость тканей пародонтального комплекса и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), единство механизмов нейроэндокринной регуляции создают предпосылки для коморбидности патологии пародонта с заболеваниями органов пищеварения, и в частности с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [18–20].

Использование иммуногистохимических методов при исследовании эпителия пародонта, пищевода и желудка позволяет оценить патогенетические изменения, происходящие при пародонтопатии на фоне заболеваний пищевода и желудка, что, безусловно, расширяет понимание патогенетических процессов, лежащих в основе данного заболевания. Патологию внутренних органов нельзя считать этиологическим фактором, но правомерно рассматривать в качестве взаимоотягощающих патогенетических факторов в развитии заболеваний пародонта [21]. Представление о единой диффузной нейроэндокринной

системе (ДЭС) первоначально сформировалось в середине XX в. Английским гистохимиком Э. Пирсом была предложена APUD-концепция, согласно которой у человека существует дополнительная система регуляции, состоящая из клеток, расположенных в эпителии и тканях организма, и обладающая специфическими свойствами, связанными с наличием цитоплазматических гранул, заполненных биоактивными веществами. «APUD-клетки» – это энтерохромаффинные клетки, обладающие способностью расщеплять моноамины с образованием гормонов и биоаминов, которые обладают широким биологическим действием [22]. Известно, что в тканях ЖКТ секретируется более 40 гормонов APUD-системы: гастрин, серотонин, мелатонин, холецистокинин, соматостатин, вазоинтестинальный пептид, мотилин, энкефалины и эндорфины и др. [23]. Проведенные в последние годы исследования установили важную роль гормонов и клеток ДЭС в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта у лиц с патологией ЖКТ [24].

Цель исследования: изучить показатели нейроэндокринных клеток слизистой оболочки полости рта и пищевода, продуцирующих мелатонин, эндотелин-1 и NO-синтазу у больных пародонтопатией на фоне пищевода Барретта (ПБ).

Материал и методы

В работе изучены материалы, полученные при обследовании 40 больных пародонтопатией на фоне ПБ, в группу сравнения вошли 40 пациентов с хроническим пародонтопатией без соматической патологии, в контрольную группу вошли 20 человек с интактным пародонтопатией, при комплексном обследовании которых патологии заболеваний пищевода и желудка не выявлено. В исследовании принимали участие лица обоих полов в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст – 48,7±1,9 года). Диагностику пародонтопатии, заболеваний пищевода и желудка проводили в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами лечения. Клинико-инструментальное обследование пародонта включало оценку индексных показателей: OHI-s (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), Muhlemann в модификации R. Cowell и соавт. (1975), T.J. Flesar (1980), PMA (Parma, 1960), PI (A.L. Russel, 1956) и рентгенологическую диагностику зубочелюстной системы. Всем пациентам выполняли эзофагогастроудоденоскопию с помощью аппарата фирмы «Olympus» с прицельной биопсией слизистой оболочки из нижней трети пищевода, антрального и фундального отделов желудка. С целью повышения эффективности визуализации очагов метаплазии при диагностике ПБ во время эндоскопического исследования выполняли хромоэндоскопию с 0,5% водным раствором метиленового синего с

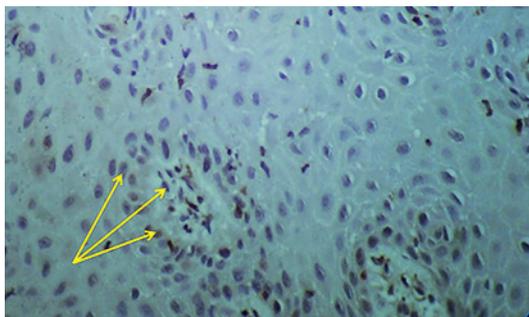


Рис. 1. Пациент М., 54 года. Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести в сочетании с ПБ. Биоптат десны. Недостаточное количество мелатонин-иммунопозитивных клеток (указаны стрелками). Иммуногистохимический метод $\times 400$

Fig. 1. Patient M., 54 y.o. Diagnosis: chronic generalized periodontitis, severe degree, combined with BE. Gum biopsy. Insufficient number of melatonin immunopositive cells (indicated by arrows). Im-munohistochemical method. $\times 400$



Рис. 2. Пациент М., 54 года. Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести в сочетании с ПБ. Клиническая картина в полости рта

Fig. 2. Patient M., 54 y.o. Diagnosis: chronic generalized periodontitis, severe degree, combined with BE. Clinical picture in the oral cavity



Рис. 3. Пациент М., 54 года. Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени тяжести в сочетании с ПБ. Ортопантомограмма

Fig. 3. Patient M., 54 years old. Diagnosis: Chronic generalized periodontitis of severe severity combined with BE. Orthopantomogram

последующей биопсией участков с повышенной абсорбцией красителя, взятие биопсийного материала осуществляли по 4-квadrантному методу. Для гистологических исследований применяли окраску гематоксилин-эозином. ПБ верифицировали при обнаружении в биоптатах пищевода кишечной метаплазии

[25]. Иммуногистохимические исследования проводили с применением моноклональных мышиных антител к NO-синтазе (ICN, Costa Mesa, USA, титр 1:2000), к эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200), поликлональную кроличью антисыворотку к мелатонину (CID Research Inc. титр 1:250).

Статистический анализ выполняли с применением стандартного программного пакета SPSS версии 23.0 (IBM SPSS Statistics, USA). Оценка достоверности внутригрупповых различий проводилась с применением критерия Вилкоксона, межгрупповых различий – критерия парных сравнений U-теста Манна–Уитни. Для показателей с нормальным распределением рассчитывали среднее значение (M) и его среднюю ошибку (m). При сравнении качественных показателей использовали χ^2 -критерий Пирсона, точный критерий Фишера. Корреляционный анализ между переменными выполнялся методом Спирмена. Силу корреляционной связи между признаками определяли с учетом значений коэффициента корреляции r: корреляционная связь считалась «сильной» при r от $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$, «умеренной» – от $\pm 0,69$ до $\pm 0,3$; «слабой» – менее $0,29$. Внутри- и межгрупповые различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

У всех обследованных пациентов с ПБ встречался пародонтит средней и тяжелой степеней тяжести, при этом тяжесть течения пародонтита коррелировала с длительностью ГЭРБ. Согласно данным анамнеза, на лечении и диспансерном наблюдении у врача-гастроэнтеролога по поводу ПБ в течение $10,1 \pm 1,3$ года наблюдались 70% пациентов ($n=28$) с пародонтитом средней и тяжелой степенями заболевания.

Иммуногистохимический анализ показал, что в эпителии интактного пародонта определяется число эпителиоцитов, иммунопозитивных к NO-синтазе $4,28 \pm 0,50$ ($p \leq 0,05$), мелатонину – $9,55 \pm 0,43$ ($p \leq 0,05$), эндотелину-1 – $6,02 \pm 0,13$ ($p \leq 0,05$); в слизистой оболочке пищевода число клеток к NO-синтазе – $18,15 \pm 0,52$ ($p \leq 0,05$), мелатонину – $76,57 \pm 0,32$ ($p \leq 0,05$), эндотелину-1 – $30,18 \pm 0,40$ ($p \leq 0,05$). В антральном отделе желудка у здоровых людей получены показатели: к NO-синтазе – $9,62 \pm 0,51$ ($p \leq 0,05$), мелатонину – $14,61 \pm 0,45$ ($p \leq 0,05$), эндотелину-1 – $19,24 \pm 0,34$ ($p \leq 0,05$).

Для пародонтита средней и тяжелой степеней тяжести была характерна гипоплазия клеток, иммунопозитивных к мелатонину ($7,20 \pm 0,33$ и $4,66 \pm 0,56$ соответственно; $p \leq 0,05$), с достоверным отличием от показателей с группой сравнения ($13,67 \pm 2,05$ и $12,29 \pm 0,32$; $p \leq 0,05$). Выявлена обратная корреляционная зависимость индекса РМА и количества мелатонина ($r = -0,743$) в эпителии полости рта больных пародонтитом тяжелой степени. Эти изменения создают условия для прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов в пародонте, что подтверждается высокими индексами РМА ($78,67 \pm 12,08$; $p \leq 0,05$). Снижение продукции мелатонин-иммунопозитивных клеток в пародонтальных тканях можно считать патогенетическим фактором риска прогрессирования хронического пародонта. Отягчающим фактором для течения пародонтита является ПБ, т.к. эпителии пищевода обнаружена гипоплазия мелатонин-иммунопозитивных клеток (от $7,20 \pm 0,33$ до $4,66 \pm 0,56$; $p \leq 0,05$) (рис. 1–6).

Наши данные согласуются с данными ранее проведенных исследований, показывающими различия нейроэндокринного статуса в зависимости от глубины поражения слизистой обо-

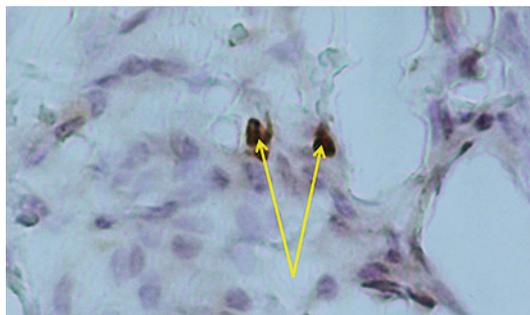


Рис. 4. Пациент А., 39 лет. ПБ в сочетании с хроническим пародонтитом средней степени. Биоптат пищевода. Недостаточное количество мелатонин-иммунопозитивных клеток (указаны стрелками). Иммуногистохимический метод. $\times 400$

Fig. 4. Patient A., 39 y.o. BE combined with moderate chronic periodontitis. Esophagus biopsy. Insufficient number of melatonin immunopositive cells (indicated by arrows). Im-munohistochemical method. $\times 400$



Рис. 5. Пациент А., 39 лет. Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести в сочетании с ПБ. Клиническая картина в полости рта

Fig. 5. Patient A., 39 years old. Diagnosis: Chronic generalized periodontitis of medium severity combined with BE. Clinical picture in the oral cavity



Рис. 6. Пациент А., 39 лет. Диагноз: Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести в сочетании с ПБ. Ортопантограмма

Fig. 6. Patient A., 39 years old. Diagnosis: Chronic generalized periodontitis of medium severity combined with BE. Orthopantomogram

лочки [26, 27]. В эпителиоцитах ПБ определялась гиперплазия клеток пищевода, продуцирующих эндотелин-1 ($40,09 \pm 4,03$; $p \leq 0,05$ при пародонтите средней степени и $52,97 \pm 2,71$; $p \leq 0,05$ при пародонтите тяжелой степени) и к NO-синтазе ($54,22 \pm 1,35$; $p \leq 0,05$ и $58,45 \pm 1,71$; $p \leq 0,05$ соответственно), которая пре-

восходила значения в группе сравнения ($11,14 \pm 1,06$; $p \leq 0,05$ и $16,62 \pm 1,10$; $p \leq 0,05$).

Однотипность изменений клеток ДЭС полости рта, пищевода и желудка у пациентов с сочетанной патологией свидетельствует о тесной патогенетической связи в разных анатомических отделах ЖКТ. Полученные результаты исследования дают основание высказать мнение об участии мелатонина и эндотелина-1 в развитии деструктивных процессов в полости рта и метастатических процессов в слизистой оболочке пищевода. Мелатонин может реализовывать свой эффект через индукцию апоптоза, стимуляцию деятельности эпителиоцитов, продуцирующих эндотелин-1.

ГЭРБ и ПБ формируются на фоне значительных атрофических и воспалительных изменений в желудке. Изменения антрального отдела инициируют и поддерживают десинхронизацию в работе нижнего пищеводного сфинктера – ведущую причину ГЭРБ. Для ГЭРБ типично нарушение количественной характеристики и функциональной активности клеток, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу.

Заключение

Данные исследования характера протекания и нозологических форм заболеваний пародонта на фоне ПБ свидетельствуют об отягчающем влиянии патологии пищеварительного тракта на течение пародонтита.

Хронический пародонтит средней и тяжелой степеней на фоне ПБ развивается на фоне гиперплазии клеток, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазы, физиологические эффекты которых обуславливают развитие интенсивного воспалительного процесса в пародонте.

Гипоплазия мелатонин-иммунопозитивных клеток приводит к нарушению процессов регенерации тканей пародонта и прогрессированию деструктивного воспаления. Определение основных показателей в слизистой оболочке пародонта, пищевода и желудка свидетельствует об однотипном характере выявленных изменений.

Анализ полученных результатов показывает, что регуляция процессов популяции клеток пищеварительного тракта имеет синхронный характер, а патологические изменения, возникающие в разных отделах пищеварительной системы, оказывают взаимное негативное влияние друг на друга.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., et al. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Sci. World J.* 2020;2020:1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>.
2. Chapple I.L.C., Mealey B.L., Van Dyke T.E. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J. Periodontol.* 2018;89(Suppl. 1):S74–84. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>.
3. Dumitrescu A. Editorial: Periodontal Disease – A Public Health Problem. *Frontiers in Public Health.* 2016;3:278. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00278>.
4. Еремин О.В., Островская Л.Ю., Захарова Н.Б. и др. Информативность количественной оценки иммунорегуляторных медиаторов кривичулярной жидкости в прогнозировании характера течения воспалительных заболеваний пародонта. *Пародонтология.* 2022;27(3):209–16. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-3-209-216>. [Eremin

- O.V., Ostrovskaya L.Yu., Zakharova N.B., et al. The information value of crevicular fluid immunoregulatory mediator quantitative assessment in predicting the nature of the inflammatory periodontal disease course. *Parodontologiya*. 2022;27(3):209–16 (In Russ.).
5. Domyuk D.A., Gilmyarova F.N., Shkarin V.V., et al. Biochemical and immunohistochemical studies of matrix metalloproteinases in periodontal disease pathogenesis affecting children with connective tissue dysplasia syndrome. *Arch. EuroMed*. 2023;13(1):219. <https://doi.org/10.35630/2023/13/1.219>.
 6. Mysak J., Podzimek S., Sommerova P., et al. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J. Immunol. Res*. 2014;2014:1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/476068>.
 7. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Кочконян Т.С. Анализ профиля системы матриксных металлопротеиназ и их эндогенных ингибиторов у детей с заболеваниями пародонта и различными диспластическими фенотипами. *Пародонтология*. 2023;28(4):323–35. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-814>. [Davydov B.N., Domyuk D.A., Kochkonyan T.S. Matrix metalloproteinases system profile analysis and their endogenous inhibitors in children with periodontal diseases and various dysplasia phenotypes. *Parodontologiya*. 2023;28(4):323–35 (In Russ.).]
 8. Heidari Z., Moudi B., Mahmoudzadeh-Sagheb H. Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: an overview. *BMJ Oral Health*. 2019;19(1):29. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0715-7>.
 9. Ostrovskaya L.Yu., Eremin O.V., Zakharova N.B. Gum fluid biomarkers in personalized diagnostics of inflammatory periodontal diseases. *Arch. EuroMed*. 2021;11(4):126–31. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2021/11/4/30>.
 10. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть I. *Пародонтология*. 2019;24,1–24(90):4–10. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2019.1.1>. [Davydov B.N., Dmitrienko S.V. Peculiarities of microcirculation in periodont tissues in children of key age groups sufficient type 1 diabetes. Part I. *Periodontology*. 2019;24,1–24(90):4–10 (In Russ.).]
 11. Renvert S., Persson R.E., Persson G.R. Tooth loss and periodontitis in older individuals: results from the Swedish National Study on Aging and Care. *J. Periodontol*. 2013;84(8):1134–44. doi: 10.1902/jop.2012.120378.
 12. Давыдов Б.Н., Дмитриенко С.В. Особенности микроциркуляции в тканях пародонта у детей ключевых возрастных групп, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. Часть II. *Пародонтология*. 2019;24(2):108–19. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-108-119>. [Davydov B.N., Dmitrienko S.V. Peculiarities of microcirculation in periodont tissues in children of key age groups sufficient type 1 diabetes. Part II. *Periodontology*. 2019;24(2):108–19 (In Russ.).]
 13. Domyuk D.A., Kochkonyan T.S., Dmitrienko S.V. Periodontal tissue morphology in children with abnormal occlusion and connective tissue dysplasia syndrome. *Arch. EuroMed*. 2022;12(5):18. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2022/12/5.18>.
 14. Renvert S., Persson R.E., Persson G.R. Tooth loss and periodontitis in older individuals: results from the Swedish National Study on Aging and Care. *J. Periodontol*. 2013;84(8):1134–44. doi: 10.1902/jop.2012.120378.
 15. Ostrovskaya L.Yu., Beybulatova D., Zakharova N.B. Gingival fluid as a potential object for diagnostics process. *Arch. EuroMed*. 2020;10(2):104–6. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2020/10/2.27>.
 16. Uçan Yarkaç F., Babayığı O., Gokturk O. Associations between immune-inflammatory markers, age, and periodontal status: a cross-sectional study. *Odontology*. 2024 Mar 6. doi: 10.1007/s10266-024-00907-3.
 17. Murakami S., Mealey B.L., Mariotti A., Chapple I.L.C. Dental plaque-induced gingival conditions. *J. Clin. Periodontol*. 2018;45(Suppl. 20):S17–27. doi: 10.1111/jcpe.12937. [PMID: 29926503].
 18. Endzinas Z., Mickevicius A., Kiudelis M. The influence of Barrett's esophagus on the clinical signs and postoperative results of GERD. *Zentralbl. Chir*. 2004;129(2):99–103. German. <https://doi.org/10.1055/s-2004-816278>.
 19. Koop H. Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2000;32(2):101–7. <https://doi.org/10.1055/s-2000-143>.
 20. Haag S., Holtmann G. Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2003;35(2):112–7. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37013>.
 21. Falk G.W. Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 1999;31(1):9–16. <https://doi.org/10.1055/s-1999-13643>.
 22. Суходоло И.В., Геренг Е.А. Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии. *Бюлл. сибирской медицины*. 2008;7(1):71–5. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2008-1-71-75> [Sukhodolo I.V., Gereng Ye.A. The structurally functional organization of cells in respiratory waysto norm and at a pathology. *Bull. Siber. Med*. 2008;7(1):71–5 (In Russ.).]
 23. Ligier S., Sternberg E.M. Neuroendocrine host factors and inflammatory disease susceptibility. *Environ Health Perspect*. 1999;107(Suppl. 5):701–7. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107s5701>.
 24. Lechago J. Neuroendocrine cells of the gut and their disorders. *Monogr. Pathol*. 1990;(31):181–219.
 25. Koop H. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2002;34(2):97–103. <https://doi.org/10.1055/s-2002-19851>.
 26. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E.; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2022;20(5):984–94.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>.
 27. Chen J.W., Vela M.F., Peterson K.A., Carlson D.A. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2023;21(6):1414–21.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.01.040>.

Поступила 04.06.2024

Получены положительные рецензии 02.08.24

Принята в печать 13.08.24

Received 04.06.2024

Positive reviews received 02.08.24

Accepted 13.08.24

Вклад авторов. Л.Ю. Островская – концепция и дизайн исследования. Ю.Л. Осипова, В.М. Моргунова, Т.С. Кочконян – сбор и обработка материала. Ю.Л. Осипова, О.О. Иванюта – статистическая обработка данных. Ю.Л. Осипова, О.В. Ермакова, Л.В. Аринина – написание текста. Д.А. Доменюк – редактирование.

Contribution of the authors. L.Y. Ostrovskaya – concept and design of the study. Osipova, V.M. Morgunova, T.S. Kochkonyan – collection and processing of material. Osipova, O.O. Ivanyuta – statistical data processing. Yu.L. Osipova, O.V. Ermakova, L.V. Arinina – writing the text. D.A. Domyuk – editing.

Информация об авторах:

Осипова Юлия Львовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры стоматологии терапевтической Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Адрес: 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; e-mail: osipova-sgmu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0669-2867>.

Островская Лариса Юрьевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Адрес: 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; e-mail: ost-lar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-1931>.

Моргунова Виктория Михайловна – к.м.н., доцент, доцент кафедры стоматологии терапевтической Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Адрес: 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; e-mail: victoriarmor@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9636-2804>.

Ермакова Ольга Валерьевна – ассистент кафедры стоматологии терапевтической Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Адрес: 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; e-mail: olga1411@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7744-770x>.

Аринина Людмила Владимировна – к.м.н., доцент, доцент кафедры стоматологии терапевтической Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Адрес: 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; e-mail: lulu81@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1873-4965>.

Доменюк Дмитрий Анатольевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета. Адрес: 355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: domenyukda@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>.

Кочконян Таисия Суменовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры ортопедической стоматологии Кубанского государственного медицинского университета. Адрес: 350063 Краснодар, ул. М. Седина, д. 4; e-mail: kochkonyantaisiya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3425>.

Иванюта Олег Олегович – аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета. Адрес: 355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: serjei267@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6421-5340>.

Information about the authors:

Osipova Yulia Lvovna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, V.I. Razumovsky Saratov State Medical

University. Address: 410012 Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112; e-mail: osipova-sgmu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0669-2867>.

Ostrovskaya Larisa Yurievna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Saratov State Medical University name V.I. Razumovsky. Address: 410012 Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112; e-mail: ost-lar@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-1931>.

Viktoria Mikhailovna Morgunova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. Address: 410012 Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112; e-mail: victoriarmor@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9636-2804>.

Ermakova Olga Valeryevna – Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. Address: 410012 Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112; e-mail: olga1411@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7744-770x>.

Arinina Lyudmila Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Saratov State Medical University name V.I. Razumovsky. Address: 410012 Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112; e-mail: lulu81@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1873-4965>.

Dmitry Anatolyevich Domenyuk – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Dentistry and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University. Address: 355017 Stavropol, Mira str., 310; e-mail: domenyukda@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>.

Taisiya Surenovna Kochkonyan – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, Kuban State Medical University. Address: 350063 Krasnodar, M. Sedina str., 4; e-mail: kochkonyantaisiya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3425>.

Ivanyuta Oleg Olegovich – postgraduate student of the Department of General Dentistry and Pediatric Dentistry of the Stavropol State Medical University. Address: 355017 Stavropol, Mira str., 310; e-mail: serjei267@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6421-5340>.