

**ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ И ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ
ПАРОДОНТИТЕ**

В.Ю. ШИРОКОВ*, Т.В. ГОВОРУНОВА*, А.Н. ИВАНОВ**

*Негосударственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Саратовский медицинский институт «РЕАВИЗ», ул. Верхний рынок, к. 10, г. Саратов, 410004, Россия,
e-mail: sp-dantist@mail.ru

**НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского
Минздрава России, ул. Чернышевского, д. 148, г. Саратов, 410002, Россия

Аннотация. В статье представлены данные, характеризующие половой диморфизм нарушений кровотока в тканях пародонта и системных проявлений эндотелиальной дисфункции при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести. У пациентов со средней степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита и здоровых доноров выполнено определение функциональной стойкости капилляров, индекса периферического кровообращения, концентраций маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови – гомоцистеина и С-реактивного белка, а также растворимых форм P- и E-селектинов, молекул межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), адгезивных молекул сосудов первого типа (VCAM-1) и тромбоцитарно-эндотелиальных молекул адгезии (PECAM-1). У больных хроническим генерализованным пародонтитом развитие микроциркуляторных нарушений имеет половой диморфизм, что проявляется большим снижением функциональной стойкости капилляров, а также индекса периферического кровообращения у мужчин по сравнению с женщинами. Установлено, что при хроническом генерализованном пародонтите выраженность эндотелиальной дисфункции также зависит от пола пациентов. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови мужчин, больных пародонтитом, более интенсивно нарастает и достигает статистически значимо более высоких значений по сравнению с женщинами. Системные проявления эндотелиальной дисфункции при пародонтите характеризуются увеличением концентрации адгезивных молекул суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1 и VCAM-1) и семейства селектинов в сыворотке крови. При этом половой диморфизм изменений адгезивных свойств эндотелия проявляется более выраженным увеличением концентрации растворимых форм адгезивных молекул семейства селектинов в крови мужчин с данным заболеванием.

Ключевые слова: пародонтит, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, адгезивные молекулы, половые различия.

**SEXUAL DIMORPHISM AND DIAGNOSIS OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION IN CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS**

V.Y. SHIROKOV*, T.V. GOVORUNOVA*, A.N. IVANOV**

*Saratov Medical University "Reaviz", Verhnij rynek St., 10, Saratov, 410004, Russia,
e-mail: sp-dantist@mail.ru

**Research Institute of Traumatology, Orthopaedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University,
Chernyshevsky Str., 148, Saratov, 410002, Russia

Abstract. The article presents the data characterizing sexual dimorphism of blood flow disorders in periodontal tissues and systemic manifestations of endothelial dysfunction in chronic generalized periodontitis of moderate severity. In patients with moderate chronic generalized periodontitis and healthy donors, were studied the functional stability of capillaries, the index of peripheral circulation and serum concentrations of endothelial dysfunction markers - homocysteine and C-reactive protein, as well as soluble forms of P- and E-selectins, molecules of intercellular adhesion 1 type (ICAM-1), first-type vascular adhesion molecule (VCAM-1), and platelet-endothelial adhesion molecules (PECAM-1). The development of microcirculatory disorders has sexual dimorphism in patients with chronic generalized periodontitis, that is manifested by a large decrease in the functional stability of capillaries, and the peripheral circulation index in men in comparison with women. It was found that with chronic generalized periodontitis, the severity of endothelial dysfunction also depends on the sex of the patients. The concentration of homocysteine in the serum of men with periodontitis increases more intensively and reaches statistically significantly higher values than in women. Systemic manifestations of endothelial dysfunction in periodontitis are characterized by an increase in the concentration of adhesive molecules of the

immunoglobulin superfamily (ICAM-1 and VCAM-1) and the selectins family in serum. At the same time, sexual dimorphism of changes in the endothelium adhesive properties is manifested by more pronounced increase in the selectin soluble forms concentration in the blood of men with this disease.

Key words: periodontitis, microcirculation, endothelial dysfunction, adhesion molecules, sex differences.

Введение. Хронический генерализованный пародонтит лидирует по своей распространенности среди воспалительных заболеваний пародонта и представляет собой сложную не только медицинскую, но и социальную проблему, так как встречается в среднем у 50% населения и сопровождается выраженным снижением качества жизни пациентов [6].

Инвазия пародонтопатогенных бактерий, продукция ими различных токсинов, а также продукция воспалительных цитокинов как резидентными клетками, так и привлекаемыми в очаг воспаления лейкоцитами, вызывает выраженное повреждение микроциркуляторного русла тканей пародонта [5]. Микроциркуляторное русло обеспечивает капиллярное кровообращение, лимфоотток и транскапиллярный обмен, что является критически важным для гомеостаза тканей; в этой связи нарушения микрокровотока имеют особое значение в патогенезе хронического генерализованного пародонтита [4].

При хроническом пародонтите повреждение эндотелия сосудов происходит не только локально в тканях пародонта, но и системно. Системное поражение эндотелия сосудов может реализоваться за счет различных механизмов, включая прямую альтерацию пародонтопатогенными бактериями при транзитной бактериемии, действие цитокинов, вследствие системных проявлений воспалительного ответа, а также продуктов дисметаболических процессов, циркулирующих в системном кровотоке [2, 3]. Изменения адгезионных свойств эндотелия, приводящие к нарушению регуляции взаимодействия сосудистой стенки с клетками крови, в том числе, повышению адгезии лейкоцитов, взаимосвязаны с системными проявлениями воспалительной реакции [1]. Системные проявления эндотелиальной дисфункции сопровождаются нарушением основных функций эндотелиоцитов и являются патогенетическим звеном, обуславливающим взаимосвязь пародонтита с различными заболеваниями, в частности сердечно-сосудистой системы [7, 8].

Как функционирование, так и нарушения функций сердечно-сосудистой системы имеют выраженный половой диморфизм [8]. В этой связи, рассматривая пародонтит как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии, необходимо уточнить особенности системных проявлений эндотелиальной дисфункции при данном заболевании у мужчин и женщин. Вместе с тем, даже у здоровых лиц отмечаются половые различия концентрации различных веществ, продуцируемых эндотелием, в этой связи для модернизации и персонализации технологий диагностики системных проявлений эндотелиальной дисфункции требуется определение концентраций ее маркеров в системном кровотоке у мужчин и женщин.

Цель исследования – изучение полового диморфизма при диагностике системных проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 80 лиц, из которых 20 – клинически здоровые доноры-добровольцы и 60 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. При проведении исследования пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом, а также клинически здоровые доноры в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру 1983 г. предоставили письменные согласия на проведение обследования и использование его результатов для выполнения научно-исследовательских работ.

В состав группы клинически здоровых лиц вошли 20 добровольцев в возрасте от 23 до 39 лет. Среди клинически здоровых лиц было 10 мужчин, средний возраст которых составил 31 (24; 37) год и 10 женщин – средний возраст 30 (25; 36) лет. При формировании данной группы обследуемых, исключались лица, имеющие в анамнезе хронические заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, печени и почек, а также лица, злоупотребляющие алкоголем и курящие. У женщин критерием исключения также являлся отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Из исследования исключались как мужчины, так и женщины, имеющие аллергические заболевания, и лица, получавшие терапию антибактериальными препаратами и гормонами в течение трех месяцев до проведения обследования.

Спектр жалоб у 60 обследуемых пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом включал кровоточивость десен при чистке зубов, болезненность или зуд десен, усиливающиеся при употреблении кислой, острой или слишком соленой пищи, холодных или горячих продуктов и напитков, а также подвижность групп или отдельных зубов. При сборе и анализе анамнестических данных у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом учитывались и анализировались те же факторы, что и у клинически здоровых добровольцев, включая наличие хронических заболеваний, вредных привычек, алергоанамнез, прием лекарственных препаратов и акушерско-гинекологический анамнез у женщин. К пациентам с пародонтитом применялись те же критерии исключения из исследования, что и в

группе здоровых лиц. Уровни мужских и женских половых гормонов не имели значимых различий по сравнению с соответствующими показателями клинически здоровых добровольцев.

У всех категорий лиц было проведено комплексное обследование состояния стоматологического статуса. В диагностике заболеваний пародонта использовали классификацию, принятую на XVI Пленуме Всесоюзного общества стоматологов (1983). Оценка стоматологического статуса осуществлялась в соответствии с рекомендациями В. С. Иванова (1989). С целью оценки локальных нарушений кровотока проводилось определение *функциональной стойкости капилляров* (ФСК) по В.И. Кулаженко путем определения времени образования гематомы на слизистой оболочке десны при разрезании 720-740 мм рт. ст., создаваемом вакуумным наконечником диаметром 6 мм и расчет индекса периферического кровообращения по Л.Н. Дедовой на основании соотношения показателей стойкости капилляров десны и времени рассасывания вакуумных гематом.

Для биохимических исследований у клинически здоровых добровольцев и пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом проводился забор крови из локтевой вены. Кровь для исследования забирала с использованием вакуумной системы *Vacutest (KIMA, Италия)* в пробирки с активатором свертывания и полиэфирным гелем объемом 3,5 мл. Для получения сыворотки проводили центрифугирование с ускорением 1600-1800 g в течении 10 мин. Сыворотка отбиралась в пластиковые пробирки типа Эппендорф непосредственно после центрифугирования, замораживалась и хранилась при температуре – 20°C.

Для оценки системных проявлений воспалительного ответа проводилось определение в сыворотке крови *C-реактивного белка* (СРБ), уровня гомоцистеина и концентрации растворимых форм адгезивных молекул семейства селектинов и иммуноглобулинов методом иммуноферментного анализа. Для проведения исследований использовали наборы реактивов «СРБ-ИФА» фирмы «Хема-Медика» (Россия), «*Homocysteine Kit*» фирмы «*Axis-Shield*» (Норвегия) а также наборы *sP-selectin ELISA BMS219/4*, *sE-selectin ELISA BMS205*, *sICAM-1 ELISA BMS201*, *sVCAM-1 ELISA BMS232* и *sPECAM-1 ELISA BMS229* фирмы *Bender MedSystems GmbH* (Австрия). Для определения оптической плотности использовался анализатор *Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США)*. Расчет концентрации исследуемых аналитов проводили в соответствии с калибровочными кривыми, построенными на основании результатов измерения оптической плотности при постановке стандартов и контролей в соответствии с инструкцией, прилагаемой к каждому из наборов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью специализированного пакета программ *Statistica 10.0*. Обработка результатов проводилась средствами непараметрической статистики и включала расчет медианы, верхнего и нижнего квартилей, межгрупповые попарные сравнения с помощью *U*-критерия Манна-Уитни, на основании которого рассчитывался *Z* – критерий и показатель достоверности *p*. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Как у мужчин, так и у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом отмечается снижение функциональной стойкости капилляров. по сравнению с группой относительно здоровых доноров-добровольцев соответствующего пола (табл.). Вместе с тем у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом происходят статистически значимые изменения индекса периферического кровообращения в тканях пародонта – его значения снижаются по сравнению с показателями доноров-добровольцев (табл.). Статистический анализ половых различий показателей, характеризующих микроциркуляцию в тканях пародонта, свидетельствует о снижении средних значений функциональной стойкости капилляров у мужчин, больных хроническим генерализованным пародонтитом, по сравнению с женщинами. Значения индекса периферического кровообращения статистически значимо ниже у лиц мужского пола (табл.), следовательно, у мужчин с пародонтитом изменения микроциркуляции в тканях пародонта выражены сильнее, чем у женщин.

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом происходит значимое увеличение концентрации гомоцистеина и *C*-реактивного белка в крови относительно группы сравнения (табл.). Повышение концентраций гомоцистеина и СРБ в сыворотке крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом свидетельствует о системном характере дисметаболических нарушений и воспалительного ответа, возникающих при поражении тканей пародонта, что оказывает повреждающее действие на эдотелиоциты, способствуя развитию их дисфункции [5, 8].

Половой диморфизм показателей кровотока, показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию в тканях пародонта, концентрации растворимых форм адгезивных молекул селектинов и иммуноглобулинов эндотелия сосудов в крови у относительно здоровых доноров и пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Показатель \ Группа	Доноры-добровольцы		Пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом	
	Мужчины (n=10)	Женщины (n=10)	Мужчины (n=10)	Женщины (n=10)
Проба функциональной стойкости капилляров, с	60 (59;61)	61 (59;62) $p_1=0,705457$	22 (20,5;24,5) $p_2=0,000012$	29,5 (27;35,5) $p_1=0,000008$ $p_2=0,000012$
Индекс периферического кровообращения, усл.ед.	0,9 (0,9;1)	1 (1;1) $p_1=0,161973$	0,2 (0,1;0,25) $p_2=0,000012$	0,3 (0,2;0,4) $p_1=0,000877$ $p_2=0,000012$
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,4 (8,7;9,7)	7,75(5,9; 8,4) $p_1=0,017258$	18,2 (16,5;18,8) $p_2=0,000012$	13,1(12,5;14,4) $p_1=0,000002$ $p_2=0,000018$
C-реактивный белок, мг/л	1,65 (1,4;1,8)	1,45 (1;1,9) $p_1=0,623177$	3,45 (2,95;4,16) $p_2=0,000015$	3,5 (2,9;3,8) $p_1=0,645623$ $p_2=0,000043$
sP-селектин, нг/мл	121 (115;131)	109 (98;118) $p_1= 0,019110$	155 (145;162) $p_2=0,000035$	134 (120;150) $p_1= 0,002448$ $p_2=0,000219$
sE-селектин, нг/мл	41 (35;47)	33,5 (28;38) $p_1= 0,049367$	78 (68;83) $p_2=0,000012$	57 (48,5;72) $p_1= 0,000136$ $p_2=0,000035$
sICAM-1, нг/мг	342 (321;351)	338 (307;350) $p_1= 0,762369$	393 (368;409) $p_2=0,000029$	388 (367;401) $p_1= 0,417077$ $p_2=0,000142$
sVCAM-1, нг/мл	762 (732;793)	756 (652;878) $p_1=1,000000$	957 (902;1171) $p_2=0,000469$	935 (856;996) $p_1=0,323482$ $p_2=0,000470$
sPECAM-1, нг/мл	65,4 (58,7;71)	60(57;64,2) $p_1=0,241322$	49,6 (45,9;56,6) $p_2=0,000763$	56,2(49;59) $p_1=0,273285$ $p_2=0,034711$

Примечания: в таблице для каждой группы обследованных приведены медиана и межквартильный диапазон; p_1 – показатель достоверности при сравнении с добровольцами противоположного пола; p_2 – статистическая значимость относительно группы добровольцев соответствующего пола (статистически значимыми считали различия при уровне $p<0,05$)

У мужчин при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести сывороточная концентрация гомоцистеина увеличивается в среднем в 1,9, у женщин увеличение менее выражено – в 1,7 раза (табл.). Вместе с тем концентрация СРБ увеличивается у женщин в 2,4 раза, а у мужчин лишь – в 2,1 раза по сравнению с добровольцами соответствующего пола (табл.). В ходе сравнительного анализа полового диморфизма установлено, что у мужчин с хроническим генерализованным пародонтитом концентрация гомоцистеина в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у женщин данной группы (табл.). При этом статистически значимых различий в концентрации СРБ в сыворотке крови у мужчин и женщин с хроническим генерализованным пародонтитом не выявлено (табл.).

При изучении показателей группы пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом обнаружены ярко выраженные нарушения экспрессии адгезивных молекул суперсемейства иммуноглобулинов и семейства селектинов, что проявляется изменением концентраций их растворимых форм в сыворотке крови по сравнению с группой доноров-добровольцев. При изучении концентраций адгезивных молекул семейства селектинов обнаружено, что при хроническом генерализованном пародонтите у мужчин концентрация P-селектина увеличивается в 1,3 раза, а E-селектина в 1,9 раза по сравнению с клинически здоровыми донорами соответствующего пола (табл.). В то же время у женщин, больных хрониче-

ским генерализованным пародонтитом, концентрация селектинов возрастает лишь в 1,2 и в 1,7 раза соответственно относительно группы сравнения (табл.). При этом уровень как *P*-, так и *E*-селектина в сыворотке крови у мужчин больных пародонтитом статистически значимо выше, чем у женщин (табл.). Полученные различия в концентрации селектинов у мужчин и женщин могут быть объяснены влиянием половых гормонов, в частности, известно, что эстрогены снижают цитокин-индуцированную экспрессию *E*-селектина [8]

Установлено, что при хроническом генерализованном пародонтите концентрация *sICAM-1* и *sVCAM-1* в сыворотке крови как у мужчин, так и у женщин увеличивается на 15 и 24% соответственно. Существенных различий в интенсивности увеличения концентрации растворимых форм этих молекул у мужчин и женщин не отмечается. Концентрация *sPECAM-1* при этом, напротив, снижается в среднем на 24% у мужчин и на 6% у женщин. Однако при сравнении концентраций растворимых форм адгезивных молекул суперсемейства иммуноглобулинов у мужчин и женщин с пародонтитом статистически значимых различий не обнаружено (табл.). Снижение концентрации *sPECAM-1* в сыворотке крови при хроническом генерализованном пародонтите, отражают нарушение барьерных свойств эндотелия и вероятно, являются следствием особенности регуляции экспрессии данной молекулы, проявляющейся в уменьшении экспрессии *PECAM-1* в области межклеточных контактов под влиянием провоспалительных цитокинов [1, 3].

Выводы:

1. У больных хроническим генерализованным пародонтитом развитие микроциркуляторных нарушений имеет половой диморфизм, что проявляется большим снижением функциональной стойкости капилляров, а также индекса периферического кровообращения у мужчин по сравнению с женщинами.

2. Выявлено, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом происходит увеличение содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции – факторов, повреждающих эндотелиальные клетки – гомоцистеина и *C*-реактивного белка. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести более интенсивно нарастает и достигает статистически значимо более высоких значений у мужчин по сравнению с женщинами.

3. Системные проявления дисфункции эндотелия ассоциированы с изменениями адгезивных свойств эндотелия сосудистой стенки, что выражается увеличением концентрации адгезивных молекул суперсемейства иммуноглобулинов (*ICAM-1* и *VCAM-1*) и семейства селектинов в сыворотке крови. При этом половой диморфизм изменений адгезивных свойств эндотелия проявляется более выраженным увеличением концентрации растворимых форм адгезивных молекул семейства селектинов, в частности *P*- и *E*-селектинов, в крови мужчин с данным заболеванием. В то же время концентрация растворимых форм молекул суперсемейства иммуноглобулинов (*ICAM-1*, *VCAM-1*, *PECAM-1*) не имеет статистически значимых различий в зависимости от половой принадлежности пациентов.

Литература

1. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки / Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. [и др.] // Успехи физиологических наук. 2014. Т. 45, № 4. С. 34–49.
2. Иванов А.Н., Бугаева И.О., Куртукова М.О. Структурные особенности эндотелиальных клеток млекопитающих и человека // Цитология. 2016. Т. 58, № 9. С. 657–665.
3. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 2. С. 72–96.
4. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13, № 4 (52). С. 4–11.
5. Роль дисфункции эндотелия сосудистой стенки в развитии нарушений микроциркуляции при воспалительных заболеваниях пародонта / Широков В.Ю., Иванов А.Н., Данилов А.С. [и др.] // Стоматология. 2014. Т. 93, № 2. С. 67–69.
6. Широков В.Ю., Иванов А.Н., Данилов А.С. Половые различия изменений функций эндотелия сосудистой стенки в динамике лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием миллиметровых волн // Фундаментальные исследования. 2013. № 9-4. С. 756–759.
7. Periodontitis and the risk of cardiovascular diseases - review of epidemiological studies / Klosinska A., Nowacka M., Kopec G. [et al.] // Kardiol. Pol. 2010. V. 68, №8. P. 973–976.
8. Usselman C.W., Stachenfeld N.S., Bender J.R. The molecular actions of oestrogen in the regulation of vascular health // Exp. Physiol. 2016. V. 101, № 3. P. 356–361.

References

1. Ivanov AN, Norkin IA, Puchin'jan DM [et al.] Adgezivnye molekuly jendotelija sosudistoj stenki [Endothelial cell adhesion molecules]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2014; 45(4):34-49. Russian.
2. Ivanov AN, Bugaeva IO, Kurtukova MO. Strukturnye osobennosti jendotelial'nyh kletok mlekoopita-jushhih i cheloveka [Structural characteristics of human and other mammalian endothelial cells]. *Tsitologia*. 2016; 58(9): 657-65. Russian.
3. Ivanov AN, Puchin'jan DM, Norkin IA. Bar'ernaja funkcija jendotelija, mehanizmy ee reguljaccii i narusheniya [Vascular endothelial barrier function]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. 2015; 46(2): 72-96. Russian.
4. Ivanov AN, Grechihin AA, Norkin IA, Puchin'jan DM. Metody diagnostiki jendotelial'noj disfunkcii [Methods of endothelial dysfunction diagnosis]. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция*. 2014;13(4):4-11. Russian.
5. Shirokov VY, Ivanov AN, Danilov AS [et al]. Rol' disfunkcii jendotelija sosudistoj stenki v razvitii narushenij mikroциркуляции pri vospalitel'nyh zabolevanijah parodonta [Role of endothelion dysfunction in microcirculatory disorders by periodontal disease]. *Stomatologija*. 2014; 93(2): 67-9. Russian.
6. Shirokov VY, Ivanov AN, Danilov AS Polovye razlichija izmenenij funkcij jendotelija sosudistoj stenki v dinamike lecheniya hronicheskogo generalizovannogo parodontita s ispol'zovaniem millimetrovyyh voln [Sexual differences of changes vascular endothelial function during the treatment of chronic generalized periodontitis with the use of millimeter waves]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 9-4: 756-759. Russian.
7. Klosinska A, Nowacka M, Kopec G [et al]. Periodontitis and the risk of cardiovascular diseases - review of epidemiological studies. *Kardiol. Pol.* 2010; 68(8) 973-6.
8. Usselman CW, Stachenfeld NS, Bender JR. The molecular actions of oestrogen in the regulation of vascular health. *Exp. Physiol.* 2016; 101(3): 356-61.

Библиографическая ссылка:

Широков В.Ю., Говорунова Т.В., Иванов А.Н. Половой диморфизм и диагностика системных проявлений эндотелиальной дисфункции при хроническом генерализованном пародонтите // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №6. Публикация 1-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/1-9.pdf> (дата обращения: 12.12.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16093. *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/e2018-6.pdf>