

УДК 616.311/.314.17-02:616.441-002-097

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-40-2.19>**О.В. Скочило,**

кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургічної стоматології, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, Тернопіль, індекс 46001, [skochyloov@tdmu.edu.ua](mailto:skochyloov@tdmu.edu.ua)

**В.О. Шідловський,**

доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії № 1 з урологією і малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, Тернопіль, індекс 46001, [sofija.viktorolex@gmail.com](mailto:sofija.viktorolex@gmail.com)

## ВПЛИВ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ НА ТКАНИНИ ТА ОРГАНИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВОЇ ДІЛЯНКИ (ОГЛЯД)

**Мета дослідження.** Впливу автоімунного тиреоїдиту на організм присвячено чимало статей та наукових досліджень. Загальновідомо, що при автоімунному процесі щитоподібної залози проходять зміни в багатьох органах та системах. Проте все ще залишається не підтвердженим взаємозв'язок між автоімунним тиреоїдитом та запальними захворюваннями органів ротової порожнини. Саме це питання і стало метою нашого огляду, у якому ми намагалися проаналізувати наявні дослідження на предмет його виявлення.

**Методи дослідження.** Науковими джерелами були статті у зарубіжних періодичних виданнях з ендокринології, патофізіології, хірургічної, терапевтичної стоматології.

**Наукова новизна.** Зниження функціональної активності щитоподібної залози на фоні автоімунного процесу призводить до дисбалансу в гомеостазі організму. Оскільки гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у обміні кісткової тканини, то найчастіше зустрічаються публікації стосовно виникнення пародонтиту на фоні автоімунної патології щитоподібної залози. Меншою мірою зустрічаються праці, в яких опубліковані результати досліджень впливу автоімунного тиреоїдиту на стан слинних залоз, зміни в яких часто поєднані із системними ревматологічними захворюваннями. Проте, попри наявні дослідження та зафіксовані зміни зі сторони органів та тканин щелепно-лицевої ділянки, більшість авторів згідні з думкою, що таких досліджень на цей час є недостатньо, щоб чітко встановити причинно-наслідковий взаємозв'язок між автоімунним процесом щитоподібної залози та патологією ЩЛД.

**Висновки.** Представлені дані розширюють наявні знання і створюють цілісну уяву про автоімунний тиреоїдит та пародонтит, проте все ще існує потреба в подальших сучасних детальних дослідженнях, які б чітко дали відповідь на механізми виникнення та розвитку взаємозв'язку між автоімунною патологією та станом ЩЛД.

**Ключові слова:** пародонтит, аутоімунний тиреоїдит.

**O.V. Skochylo,**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Surgical Dentistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 1 Voly square, Ternopil, postal code 46001, [skochyloov@tdmu.edu.ua](mailto:skochyloov@tdmu.edu.ua)

**V.O. Shidlovsky,**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Surgery № 1 with Urology and Minimally Invasive Surgery named after L.Ya. Kovalchuk, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 1 Voly square, Ternopil, postal code 46001, [sofija.viktorolex@gmail.com](mailto:sofija.viktorolex@gmail.com)

## INFLUENCE OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS ON TISSUES AND ORGANS OF MAXILLOFACIAL AREA (LITERATURE REVIEW)

**Purpose of the study.** Many articles and scientific studies have been devoted to the influence of autoimmune thyroiditis on the body. It is well known that the autoimmune process of the thyroid gland undergoes changes in many organs and systems. However, the relationship between autoimmune thyroiditis and inflammatory diseases of the oral cavity remains unconfirmed. This question was the purpose of our review in which we tried to analyze existing research to identify it.

**Research methods.** Scientific sources were articles in foreign and domestic periodicals on endocrinology, pathophysiology, surgery, therapeutic dentistry.

**Scientific novelty.** Decreased functional activity of the thyroid gland against the background of the autoimmune process leads to an imbalance in the homeostasis of the body. Because thyroid hormones play an important role in bone metabolism, publications on the occurrence of periodontitis on the background of autoimmune pathology of the thyroid gland are the most common. To a lesser extent, there are papers in which the results of studies of the effects of autoimmune thyroiditis on the condition of the salivary glands, changes in which are often associated with systemic rheumatic diseases. Particular attention should be paid to the works, the authors of which followed the changes in the temporomandibular joint. However, despite existing studies and recorded changes in the organs and tissues of the maxillofacial area, most authors agree that such studies are currently insufficient to clearly establish a causal relationship between the autoimmune process of the thyroid gland and pathology SHLD.

**Conclusions.** The presented data expand the existing knowledge and create a holistic view of autoimmune thyroiditis, but there is still a need for further modern detailed studies that would clearly answer the mechanisms of occurrence and development of the relationship between autoimmune pathology and the state of MFA.

**Key words:** periodontitis, autoimmune thyroiditis.

**Постановка проблеми.** Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) та, як наслідок, зниження функціональної активності щитоподібної залози впливають на

функцію та морфологію усіх тканин та органів. Не є винятком і щелепово-лицева ділянка. Як відомо, недостатня кількість гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) негативно впливає на мінералізацію зубів, мінеральну щільність кісткової тканини та стан кальцій-фосфорного обміну. У ротовій порожнині клінічно ці процеси можуть проявлятися у вигляді пародонтиту, гінгівіту чи змінами зі сторони твердих тканин зубів [1; 2]. Іноді спостерігається поєднання вищезгаданих нозологій.

**Мета дослідження.** Розуміння механізмів кісткового метаболізму під дією гормонів ЩЗ є важливим аспектом лікувально-діагностичного процесу, оскільки місцеве лікування стоматологічної патології без виключення впливу на системні чинники у підсумку не дає позитивного результату [3].

**Матеріали і методи дослідження.** Проведений аналіз закордонної фахової літератури з ендокринології, патофізіології, хірургічної, терапевтичної стоматології.

**Результати та їх обговорення.** Кісткова тканина є постійно оновлюючою тканиною, в якій відбуваються процеси ремоделювання – процеси утворення та руйнації остеотканини, які забезпечуються діяльністю остеоклітин. Відомо, що функціональна активність їх залежить від дії як екзогенних, так і ендогенних факторів, одними з яких є гормони ЩЗ. Глюкокортикоїди знижують синтез остеобластів, чим сповільнюють утворення кісткової тканини. Тиреоїдні гормони (тироксин і трийодтиронін) підвищують активність остеокластів, і, відповідно, сприяють резорбції кісткової тканини. Відомо, що при зменшенні концентрації іонів  $Ca^{2+}$  у крові зростає секреція паратгормону (ПТГ), який виробляється клітинами паратиреоїдних залоз, а під його впливом в кістковій тканині активується діяльність остеокластів, що теж підвищує процеси резорбції кісткової тканини. При збільшенні іонів  $Ca^{2+}$  у крові секретується гормон кальцитонін, який виробляється парафолікулярними клітинами ЩЗ та який підвищує мінералізацію кістки і зменшує число остеокластів, тобто пригнічує процеси резорбції та, відповідно, пришвидшує процеси утворення кісткової тканини. Важливу роль у регуляції концентрації іонів  $Ca^{2+}$  у крові відіграє вітамін Д, який бере участь у біосинтезі  $Ca^{2+}$ -зв'язуючих білків, які необхідні для всмоктування кальцію у кишечнику, реабсорбції в нирках і мобілізації кальцію з кісток. В останні роки з'явилися докази, які вказують на участь вітаміну D у розвитку багатьох аутоімунних захворювань, у тому числі і у пацієнтів, які страждають на

аутоімунні захворювання ЩЗ (AITD) [4]. Відомо, що гормони ЩЗ безпосередньо впливають на процеси ремоделювання, оскільки активують і остеобласти, і остеокласти, та на процеси кальцій-фосфорного обміну. Цікавими у цьому контексті є дослідження [5; 6], в яких автори вказують на виникнення остеопорозу кісткової тканини на фоні гіпотиреозу. Частота остеопенії та остеопорозу вірогідно збільшувалася в усіх групах хворих із порушеннями функціонального стану ЩЗ. Основним чинником, що призводить до зниження кісткової міцності у пацієнтів із АІТ, є надмірна або недостатня продукція гормонів щитоподібної залози, а також лікування супресивними дозами левотироксину. Вплив тиреоїдних гормонів на клітини організму відбувається за рахунок наявності на їх поверхні рецепторів (TR). Відомо, що існує декілька видів тиреоїдних рецепторів: TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 [9]. До недавнього часу на клітинах кісткової тканини були виявлені лише рецептори TR $\alpha$  і TR $\beta$  на поверхні остеобластів та хондроцитів [7]. Відповідно, Т3 (трийодтиронін) шляхом прямого впливу на остеобласти індукує остеогенез. Але, як показують останні дослідження [8], експресія генів тиреоїдних рецепторів (TR)  $\alpha$ 1 та  $\beta$ 1 підтверджена і в остеокластах. Проте все ще достеменно не відомо, чи стимулює трийодтиронін (Т3) активність остеокластів безпосередньо, чи ці процеси є результатом дії Т3 в остеобластах, остеокластах чи інших клітинах. Щодо стосовно рецептора TR $\beta$ 2, то існують дані, що він пов'язаний із гіпоталамусом і гіпофізом, де гальмує секрецію ТРГ і ТТГ, тому взаємозв'язок «гіпоталамус – гіпофіз – щитоподібна залоза» відіграє важливу роль у регулюванні кісткового обміну. Натепер все ще тривають дискусії стосовно того, кому все таки належить ключова роль у функціонуванні кісткової тканини – ТТГ чи гормонам ЩЗ [9]. Загалом науковці вважають, що гіпотиреоз викликає загальний гіпометаболізм [10] – спричиняє зменшення утворення остеобластів та резорбцію остеокластів, а також призводить до уповільнення процесу ремоделювання кістки.

Водночас існують публікації стосовно часто виявленої періопатології у пацієнтів з АІТ. Ця патологія характеризується запально-деструктивними змінами пародонту, прогресуючим характером їх перебігу та призводить до ранньої втрати зубів [11]. Щодо причин виникнення, то, на думку вчених, цьому можуть сприяти як місцеві, так і системні фактори [12], а іноді і поєднання їх обох. До місцевих факторів відносять мікробну плівку, мілкий присінок порожнини рота,

патологію вуздечок та наявні тяжкі слизової оболонки, скученість зубів, патологію прикусу. Щодо системних факторів, які сприяють розвитку захворювань тканин пародонта, то вагому роль відіграють хронічні захворювання серцево-судинної, травної, ендокринної систем. Більшість вчених схиляються до домінуючої ролі впливу мікроорганізмів та тканинної запальної реакції як наслідку їх життєдіяльності [13]. Найпоширенішими мікроорганізмами дентальної мікробної плівки є грамнегативні анаеробні бактерії *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* [14; 20]. Механізм дії мікроорганізмів пояснюють проникненням їх через сполучно-тканинний епітелій ясенної борозни, внаслідок чого порушується цілісність зубоясенного з'єднання і уражаються тканини пародонта, які розташовані глибше [15]. На фоні запального процесу у пародонті спостерігається порушення мікроциркуляції, що супроводжується підвищенням судиннотканинної проникності з інсудацією білків плазми крові в стінки судин і периваскулярну тканину. Зважаючи на можливий системний вплив гіпотиреозу на мікроциркуляцію тканин пародонту, цікавим у цьому аспекті є дослідження Alessandro, Scardina & Messina, Pietro (2008) [16]. Вони оцінювали морфологічно мікроциркуляцію в міжзубних сосочках у пацієнтів, які страждають на АІТ і оцінювали можливу кореляцію з асоційованою хворобою пародонту. Мікроциркуляцію оцінювали способом капіляроскопії. Для кожного пацієнта оцінювали видимість, хід, звивистість, середній калібр капілярних петель та кількість видимих капілярних петель на квадратний міліметр. У пацієнтів, які страждають на АІТ, можна було спостерігати зменшений калібр капілярів, а також більшу кількість і звивистість капілярних петель. Це дослідження показує, що зміни капілярів у пацієнтів, які страждають на АІТ, відбуваються при порушенні мікроциркуляції ясен, яке характерне для пародонтиту.

Все частіше можна почути думку про те, що пародонтит – це багатофакторне захворювання з мікробним ініціатором, на прояв та прогресування якого впливає широкий спектр факторів, одним з яких є АІТ [17; 18]. Molaris et all. [17], проаналізувавши дані 30 статей стосовно взаємозв'язку між пародонтитом та АІТ стосовно етіопатогенетичних механізмів, дійшли висновку, що він має місце, оскільки деякі з цих механізмів супроводжуються дисфункцією ендотелію судин, порушенням мікроциркуляції та впливом гіпотиреозу на метаболізм альвеолярної кістки. Проте

ці вчені зазначають, що для визнання існування причинно-наслідкового зв'язку між обома нозологіями все ж таки потрібно більше досліджень. У роботі Patil, B & Patil, S & Gururaj, T. (2011) [4] вивчались причини відсутності результативної місцевої терапії пародонту у хворих на АІТ. Цікавою роботою в аспекті впливу дисфункції гормонів ЩЗ на прогресування пародонтиту, системне здоров'я пацієнта є робота Kothiwale S. [18], в якій обгрунтовано місцеве лікування тканин пародонту в комплексі з компенсацією гіпотиреозу. Акцентовано, що етіотропна фаза стоматологічного лікування тривала 8 тижнів на фоні призначеного 150 мг тироксину в день. Під час динамічного спостереження гігієнічний індекс ротової порожнини покращився, але кровоточивість не зникла. Через 12 тижнів спостереження, після отримання стабілізації гормонів ЩЗ отримано чітке зниження показників ясенної кровотечі. Особливої уваги заслуговує акцент авторів на необхідності частого професійного оцінювання, навчання пацієнтів, мотивування їх на часті системні огляди, оскільки лікування таких пацієнтів та досягнення довготривалої ремісії дає позитивний результат лише в тандемі «ендокринолог – стоматолог».

На думку Brankhar RR et all. (2017) [19], ендокринна система співпрацює в тандемі з імунною системою. Незважаючи на те, що доведено двосторонній вплив системних захворювань на пародонт, менше досліджень щодо впливу терапії пародонту на рівень гормонів. У своєму дослідженні автори оцінили вплив нехірургічної терапії пародонту (NSPT) на рівень ТТГ у сироватці крові у пацієнтів з гіпотиреозом та пародонтитом. Клінічні параметри та рівні ТТГ у сироватці крові реєструвались на початковому рівні в дослідній та контрольній групах і порівнювались з даними ТТГ через 3 місяці після NSPT у пацієнтів із гіпотиреозом. Результати цього дослідження показали, що NSPT відіграє важливу роль у поліпшенні стану пародонту, зменшуючи запальні маркери і тим самим впливаючи на гормон ЩЗ, показали значне зниження показника ТТГ у пацієнтів із гіпотиреозом через 3 місяці спостереження за NSPT.

Є дані щодо дослідження ефективності вітаміну D та кальцію під час лікування хронічного пародонтиту, пов'язаного з гіпотиреозом. Відмічено через 3 місяці помітне зменшення рухливості, глибини кишені та кровотечі у лікуванні хронічного пародонтиту, пов'язаного з гіпотиреозом. Але автори наголошують на потребі

у клінічних дослідженнях з великим обсягом вибірки та тривалих спостереженнях [20]. Стосовно ролі вітаміну Д у розвитку АІТ висвітлено у роботі Bizzago G та співав. [4].

Не викликає сумніву, що пацієнтам з виявленою гіпофункцією ЩЗ необхідно застосовувати замісну терапію, і вивчення стану пародонту при прийомі тироксину лягло в основу наступного дослідження [21]. Проаналізувавши індекс нальоту, індекс кровотечі, глибину зондування кишені [PPD], рівень клінічного прикріплення [CAL] та рентгенологічні параметри, автори дійшли висновку, що у досліджуваній групі спостерігали статистично вищі показники PPD та втрату клінічного прикріплення у порівнянні з контрольною групою. З початком терапії пародонту та гіпотиреозу відбулося поліпшення стану гігієни порожнини рота та зменшення показників кровотечі ясен. Регресійний аналіз показав, що гіпотиреоз та замісна терапія тироксином є важливим предиктором PPD та CAL, однак ці дані все ще потребують додаткових досліджень. Та ж думка прослідковується і у роботі Najer A. Aldulajjan та співавт. (2019), які, проаналізувавши 847 унікальних публікацій та застосувавши свої критерії включення та виключення, відібрали лише 29 публікацій, котрі були ще більш критично проаналізовані. У підсумку для подальшої оцінки взаємозв'язку «гіпотиреоз – пародонти» були використані лише чотири публікації, включаючи одну анотацію, у яких було виявлено взаємозв'язок між гіпотиреозом та пародонтитом. У висновку автори підкреслюють, що потрібні подальші добре контрольовані, клінічні та імунологічні дослідження для підтвердження цього взаємозв'язку [22].

Як було зазначено вище, етіологічним чинником у розвитку пародонтиту є мікробна бляшка, а прищвидженню її формуванню сприяє підвищення в'язкості змішаної слини, зменшення слиновиділення (гіпосалівація, ксеростомія), що часто клінічно спостерігається при синдромі Шегрена. Характерною особливістю слинних залоз, так як і ЩЗ, є здатність накопичувати активний йод. У ЩЗ він використовується для синтезу гормонів – тироксину і трийодтироніну. Механізми обміну і накопичення йоду у слинних залозах на сьогоднішній день ще потребують вивчення. В науковій літературі описані випадки поєднання синдрому Шегрена з гіпофункцією ЩЗ. У роботі Shi M. Та співав. представлено гістопатологічні ураження, що проявляються однаковою лімфоцитарною інфільтрацією тканини ЩЗ [23].

Хоча є дані, коли діагностований гіпотиреоз, а саме АІТ, протікає без проявів ксеростомії та без порушення функціонального стану слинних залоз [24]. Проте ксеростомія все ж є частим симптомом при гіпотиреозі. Цікавим у цьому аспекті є дослідження Morawska K та співав. [25], які вивчали біомаркери антиоксидантного впливу на стимульовану та нестимульовану слину. У 45 жінок з АІТ виявили, що секреція нестимульованої слини була значно нижчою, ніж стимульованої та в порівнянні з контрольною групою (здоровими пацієнтами). Також була відмічена знижена секреторна властивість підщелепової слинної залози. Ксеростомія на фоні сповільненої швидкості потоку слини у пацієнтів на ґрунті була досліджена Agha-Hosseini F та співав. [26]. Як вказують автори, раннє виявлення сухості в роті має вирішальне значення для збереження та зміцнення системного здоров'я та здоров'я порожнини рота. Аутоімунні захворювання часто супроводжуються дисфункцією слинних залоз, що, ймовірно, зумовлено впливом цитокінів на аутоімунний процес або через порушення функції гормонів ЩЗ. Дослідження швидкості слиновиділення проводилось і Yasmeen Amthul Syed та співав. [27]. Автори досліджували нестимульовану слину у 2 групах – у пацієнтів з аутоімунним гіпо- та гіпертиреоїдизмом. Результати досліджень свідчать про ураження слинних залоз на фоні аутоімунних процесів в ЩЗ (АІТД), оскільки результати показали значне зниження сіалометричних показників дослідних груп у порівнянні з контрольною групою. Щодо способів лікування ксеростомії у пацієнтів з тиреопатологією, то застосовується симптоматична терапія, стероїдні препарати. Цікавим в цьому аспекті є дослідження, яке ґрунтується на сіалоцентезі – [28] хірургічному втручанні на слинній протоці з метою покращення слиновиділення. Як стверджують автори, сіалоцентез був проведений у групі пацієнтів, які отримували радіоїодтерапію з приводу основного захворювання. На фоні сіалоцентезу пацієнти відмічали недовготривале покращення місцевого стану ротової порожнини.

Окремої уваги заслуговує гіпотиреоз як ускладнення після операцій на ЩЗ з приводу доброякісних патологічних станів щитовидної залози у дорослих [29]. Встановлено, що функціональний стан слинних залоз на його фоні у 11 до 43 % знижується.

**Висновки.** Результати наведених досліджень вказують, що існує значний вплив гіпотиреозу на стан ротової порожнини, що може проявлятися

пародонтитом, який своєю чергою супроводжується руйнацією кісткової тканини та запальними процесами в ясенній тканині. Місцеве лікування стоматологічної патології без корекції тиреогормонального статусу не є ефективним. Тому правильна і своєчасна діагностика, підбір лікування та лікарська співпраця в тандемі «стоматолог-ендокринолог» є виправданою і необхідною. Ураження слинних залоз на фоні аутоімунних процесів є частим явищем, проте все ще бракує точних та вдосконалених обстежень цієї проблеми, що в перспективі і буде метою наших подальших досліджень.

### Література:

1. Albandar, J.M., Susin, C., & Hughes, F.J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl 1), S183– s203. <https://doi.org/10.1002/jper.16-0480>
2. Beriashvili S., Nikolaishvili M., Mantaskava M., Momtseolidze N., Franchuk K. Changes in tooth hard tissue mineralization and blood rheology in healthy adolescents and those with thyroid dysfunction. *Georgian Med News*. 2016 Nov;(Issue):28-34. PMID: 28009312.
3. Patil B.S., Patil S., Gururaj T.R. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimoto's thyroiditis: a systemic review. *Niger J Clin Pract*. 2011 Jul-Sep;14(3):253-61. doi: 10.4103/1119-3077.86763. PMID: 22037064.
4. Bizzaro G., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunol Res*. 2015 Feb;61(1-2):46-52. doi: 10.1007/s12026-014-8579-z. PMID: 25407646.
5. Polovina S.P., Miljic D., Zivojinovic S., Milic N., Micic D., Brkic V.P. The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women. *Hormones (Athens)*. 2017 Jan;16(1):54-61. doi: 10.14310/horm.2002.1719. PMID: 28500828.
6. Lee K., Lim S., Park H., Woo H.Y., Chang Y., Sung E., Jung H.S., Yun K.E., Kim C.W., Ryu S., et al. Subclinical thyroid dysfunction, bone mineral density, and osteoporosis in a middle-aged Korean population. *Osteoporos. Int*. 2019 doi: 10.1007/s00198-019-05205-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Bassett J.H., Williams G.R. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev*. 2016 Apr;37(2):135-87. doi: 10.1210/er.2015-1106.
8. Duncan Bassett J.H., Williams G.R. Analysis of Physiological Responses to Thyroid Hormones and Their Receptors in Bone. *Methods Mol Biol*. 2018;1801:123-154. doi: 10.1007/978-1-4939-7902-8\_12. PMID: 29892822.
9. D. Tuchendler, M. Bolanowski, The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Research*. 7 (2014), doi:10.1186/s13044-014-0012-0.
10. Kosińska A., Syrenicz A., Kosiński B., Garanty-Bogacka B., Syrenicz M., Gromiak E. Osteoporoz w chorobach tarczycy. *Endokrynol Pol*. 2005;2:185–193. [PubMed] [GoogleScholar] doi: 10.1186/s13044-014-0012-0
11. Nazir M.A.. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017 Apr-Jun;11(2):72-80. PMID: 28539867; PMCID: PMC5426403.
12. Borgnakke W.S. Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic Disease? *Dent Clin North Am*. 2015 Oct;59(4):885-917. doi: 10.1016/j.cden.2015.06.007. PMID: 26427573.
13. Kowalski J. Clinical and microbiological evaluation of biofilm-gingival interface classification in patients with generalized forms of periodontitis / J. Kowalski, P. Gyrska. *Pol J Microbiol*. 2014. № 63 (2). P. 175–181. PMID: 25115111
14. Kang W., Hu Z., Ge S. Healthy and Inflamed Gingival Fibroblasts Differ in Their Inflammatory Response to *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide. *Inflammation*. 2016 Oct;39(5):1842-52. doi: 10.1007/s10753-016-0421-4. PMID: 27525424.
15. Lira-Junior R., Figueredo C.M., Bouskela E., Fischer R.G. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study. *J Periodontol*. 2014 Dec;85(12):1648-57. doi: 10.1902/jop.2014.140189. PMID: 25019176.
16. Scardina G.A., Messina P. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? *Ann Anat*. 2008;190(3):258-63. doi: 10.1016/j.aanat.2007.12.004. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18407481.
17. Morais, Ana & Resende, Marta & Pereira, José. (2016). Tireoidite de Hashimoto e Doença Periodontal: Uma Revisão Narrativa. *Acta Médica Portuguesa*. 29. 651. doi: 10.20344/amp.6704
18. Kothiwale S., Panjwani V. Impact of thyroid hormone dysfunction on periodontal disease. *J Sci Soc* 2016;43:34-7 DOI: 10.4103/0974-5009.175456
19. Bhanekar R.R., Hungund S., Kambalyal P., Singh V., Jain K. Effect of nonsurgical periodontal therapy on thyroid stimulating hormone in hypothyroid patients with periodontal diseases. *Indian J Dent Res*. 2017 Jan-Feb;28(1):16-21. doi: 10.4103/ijdr.IJDR\_174\_16. PMID: 28393812.
20. Yussif N.M., El-Mahdi F.M., Wagih R. Hypothyroidism as a risk factor of periodontitis and its relation with vitamin D deficiency: mini-review of literature and a case report. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2017;14(3):312-316. doi:10.11138/ccmbm/2017.14.3.312
21. Rahangdale S.I., Galgali S.R. Periodontal status of hypothyroid patients on thyroxine replacement therapy: A comparative cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol*. 2018;22(6):535-540. doi:10.4103/jisp.jisp\_316\_18

22. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoring review Hajer A. Aldulajjan, Robert E. Cohen, Elizabeth M. Stellrecht, Michael J. Levine, Lisa M. Yerke, First published: 26 September 2019, <https://doi.org/10.1002/cre2.247>

23. Shi M., Chen L. Sjögren's syndrome complicated with Fanconi syndrome and Hashimoto's thyroiditis: Case report and literature review. *J Int Med Res.* 2016;44(3):753-759. doi:10.1177/0300060515593767

24. Pang X.A., Wei Z.X., Li J.H., Pang X.Q. Salivary gland function in women with Hashimoto's thyroiditis without xerostomia and the correlation with auto-thyroid antibodies. *Nuklearmedizin. Nuclear Medicine.* 2021 Feb;60(1):47-54. DOI: 10.1055/a-1204-9748.

25. Morawska K., Maciejczyk M., Popławski Ł., Popławska-Kita A., Kretowski A., Zalewska A. Enhanced Salivary and General Oxidative Stress in Hashimoto's Thyroiditis Women in Euthyrosis. *J Clin Med.* 2020;9(7):2102. Published 2020 Jul 3. doi:10.3390/jcm9072102.

26. Agha-Hosseini F., Shirzad N., Moosavi M.S. Evaluation of Xerostomia and salivary flow rate in Hashimoto's Thyroiditis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal.* 2016 Jan;21(1):e1-5. DOI: 10.4317/medoral.20559.

27. Syed Y.A., Reddy B.S., Ramamurthy T.K., Rajendra K., Nerella N.K., Krishnan M., Ramesh M.V., Mohammed R.B. Estimation of Salivary Parameters among Autoimmune Thyroiditis Patients. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jul;11(7):ZC01-ZC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/26444.10128. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28893031; PMCID: PMC5583934.

28. Kim, E.H., Lee, D.K., Kim, C.W. *et al.* Preliminary study on the efficacy of xerostomia treatment with sialocentesis targeting thyroid disease patients given radioiodine therapy. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 41, 39 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40902-019-0223-3>.

29. Ahn D, Sohn JH, Jeon JH. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and clinical characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1429–36. doi: 10.1210/jc.2015-3997. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

### References:

1. Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl 1), S183– s203. <https://doi.org/10.1002/jper.16-0480>

2. Beriashvili S., Nikolaishvili M., Mantskava M., Momtseimidze N., Franchuk K. Changes in tooth hard tissue mineralization and blood rheology in healthy adolescents and those with thyroid dysfunction. *Georgian Med News.* 2016 Nov;(Issue):28-34. PMID: 28009312.

3. Patil B.S., Patil S., Gururaj T.R. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimoto's thyroiditis: a systemic review. *Niger J Clin Pract.* 2011 Jul-Sep;14(3):253-61. doi: 10.4103/1119-3077.86763. PMID: 22037064.

4. Bizzaro G., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunol Res.* 2015 Feb;61(1-2):46-52. doi: 10.1007/s12026-014-8579-z. PMID: 25407646.

5. Polovina S.P., Miljic D., Zivojinovic S., Milic N., Micic D., Brkic V.P. The impact of thyroid autoimmunity (TPOAb) on bone density and fracture risk in postmenopausal women. *Hormones (Athens).* 2017 Jan;16(1):54-61. doi: 10.14310/horm.2002.1719. PMID: 28500828.

6. Lee K., Lim S., Park H., Woo H.Y., Chang Y., Sung E., Jung H.S., Yun K.E., Kim C.W., Ryu S., et al. Subclinical thyroid dysfunction, bone mineral density, and osteoporosis in a middle-aged Korean population. *Osteoporos. Int.* 2019 doi: 10.1007/s00198-019-05205-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

7. Bassett J.H., Williams G.R. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev.* 2016 Apr;37(2):135-87. doi: 10.1210/er.2015-1106.

8. Duncan Bassett J.H., Williams G.R. Analysis of Physiological Responses to Thyroid Hormones and Their Receptors in Bone. *Methods Mol Biol.* 2018;1801:123-154. doi: 10.1007/978-1-4939-7902-8\_12. PMID: 29892822.

9. D. Tuchendler, M. Bolanowski, The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Research.* 7 (2014), doi:10.1186/s13044-014-0012-0.

10. Kosińska A., Syrenicz A., Kosiński B., Garanty-Bogacka B., Syrenicz M., Gromiak E. Osteoporoza w chorobach tarczycy. *Endokrynol Pol.* 2005;2:185–193. [PubMed][Google Scholar]doi:10.1186/s13044-014-0012-0

11. Nazir M.A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017 Apr-Jun;11(2):72-80. PMID: 28539867; PMCID: PMC5426403.

12. Borgnakke W.S. Does Treatment of Periodontal Disease Influence Systemic Disease? *Dent Clin North Am.* 2015 Oct;59(4):885-917. doi: 10.1016/j.cden.2015.06.007. PMID: 26427573.

13. Kowalski J. Clinical and microbiological evaluation of biofilm-gingival interface classification in patients with generalized forms of periodontitis / J. Kowalski, P. Gyrska // *Pol J Microbiol.* – 2014. – № 63 (2). – P. 175–181. PMID: 25115111

14. Kang W., Hu Z., Ge S. Healthy and Inflamed Gingival Fibroblasts Differ in Their Inflammatory Response to *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide. *Inflammation.* 2016 Oct;39(5):1842-52. doi: 10.1007/s10753-016-0421-4. PMID: 27525424.

15. Lira-Junior R., Figueredo C.M., Bouskela E., Fischer R.G. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot

- study. *J Periodontol.* 2014 Dec;85(12):1648-57. doi: 10.1902/jop.2014.140189. PMID: 25019176.
16. Scardina G.A., Messina P. Modifications of interdental papilla microcirculation: a possible cause of periodontal disease in Hashimoto's thyroiditis? *Ann Anat.* 2008;190(3):258-63. doi: 10.1016/j.aanat.2007.12.004. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18407481.
17. Morais, Ana & Resende, Marta & Pereira, José. (2016). Tireoidite de Hashimoto e Doença Periodontal: Uma Revisão Narrativa. *Acta Médica Portuguesa.* 29. 651. doi: 10.20344/amp.6704
18. Kothiwale S., Panjwani V. Impact of thyroid hormone dysfunction on periodontal disease. *J Sci Soc* 2016;43:34-7 DOI: 10.4103/0974-5009.175456
19. Bhanekar R.R., Hungund S., Kambalyal P., Singh V., Jain K. Effect of nonsurgical periodontal therapy on thyroid stimulating hormone in hypothyroid patients with periodontal diseases. *Indian J Dent Res.* 2017 Jan-Feb;28(1):16-21. doi: 10.4103/ijdr.IJDR\_174\_16. PMID: 28393812.
20. Yussif N.M., El-Mahdi F.M., Wagih R. Hypothyroidism as a risk factor of periodontitis and its relation with vitamin D deficiency: mini-review of literature and a case report. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(3):312-316. doi:10.11138/ccmbm/2017.14.3.312
21. Rahangdale S.I., Galgali S.R. Periodontal status of hypothyroid patients on thyroxine replacement therapy: A comparative cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol.* 2018;22(6):535-540. doi:10.4103/jisp.jisp\_316\_18
22. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review Hajer A. Aldulaijan, Robert E. Cohen, Elizabeth M. Stellrecht, Michael J. Levine, Lisa M. Yerke, First published: 26 September 2019, <https://doi.org/10.1002/cre2.247>
23. Shi M., Chen L. Sjögren's syndrome complicated with Fanconi syndrome and Hashimoto's thyroiditis: Case report and literature review. *J Int Med Res.* 2016;44(3):753-759. doi:10.1177/0300060515593767
24. Pang X.A., Wei Z.X., Li J.H., Pang X.Q. Salivary gland function in women with Hashimoto's thyroiditis without xerostomia and the correlation with auto-thyroid antibodies. *Nuklearmedizin. Nuclear Medicine.* 2021 Feb;60(1):47-54. DOI: 10.1055/a-1204-9748.
25. Morawska K., Maciejczyk M., Popławski Ł., Popławska-Kita A., Kretowski A., Zalewska A. Enhanced Salivary and General Oxidative Stress in Hashimoto's Thyroiditis Women in Euthyrosis. *J Clin Med.* 2020;9(7):2102. Published 2020 Jul 3. doi:10.3390/jcm9072102
26. Agha-Hosseini F., Shirzad N., Moosavi M.S. Evaluation of Xerostomia and salivary flow rate in Hashimoto's Thyroiditis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal.* 2016 Jan;21(1):e1-5. DOI: 10.4317/medoral.20559.
27. Syed Y.A., Reddy B.S., Ramamurthy T.K., Rajendra K., Nerella N.K., Krishnan M., Ramesh M.V., Mohammed R.B. Estimation of Salivary Parameters among Autoimmune Thyroiditis Patients. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jul;11(7):ZC01-ZC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/26444.10128. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28893031; PMCID: PMC5583934.
28. Kim, E.H., Lee, D.K., Kim, C.W. *et al.* Preliminary study on the efficacy of xerostomia treatment with sialocentesis targeting thyroid disease patients given radioiodine therapy. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 41, 39 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40902-019-0223-3>
29. Ahn D., Sohn J.H, Jeon J.H. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and clinical characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1429–36. doi: 10.1210/jc.2015-3997. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]