

616.314.17-008.1

Гомоцистеин как биохимический маркер воспалительных изменений у пациентов с генерализованным пародонтитом после перенесённого COVID-19

Алимова Доно Миржамаловна - д.м.н., доцент

Фозилова Латофат Гайратжановна - ассистент

Душамов Мухаммадрахим Алишер угли - ассистент

Ташкентский государственный медицинский университет, Узбекистан

Аннотация

Цель исследования состояла в оценке плазменного гомоцистеина как дополнительного биохимического маркера воспалительных изменений у пациентов с генерализованным пародонтитом после перенесённого COVID-19 и в сопоставлении его динамики с клиническими индексами на фоне различных схем комплексной терапии.

Материал и методы. На клинической базе Ташкентского государственного стоматологического института в исследовательский макет включены 106 пациентов с генерализованным пародонтитом, перенёвших COVID-19 за 3-12 месяцев до начала лечения. Сформированы три группы. Группа сравнения, n=34, получала 0,05% хлоргексидин биглюконат и Холисал-гель 4-5 раз в день. Вторая основная группа, n=36, получала 0,05% Декасан, 0,20% PerioKIN гель 4-5 раз в день и подслизистые инъекции Траумель С. Третья основная группа, n=36, получала ту же местную терапию с добавлением Остеовитама, витаминов группы В и витамина D+K2 по схеме. Оценивали содержание плазменного гомоцистеина, индекс кровоточивости десны SBI, среднюю глубину пародонтальных карманов PPD и индекс гигиены ОHI-S до лечения, на 14-й день и через 3 месяца.

Результаты. Исходные значения гомоцистеина были сопоставимы между группами и находились в интервале 17,10-17,58 мкмоль/л. Через 14 дней содержание гомоцистеина снизилось до 15,22±1,98 мкмоль/л в 1-й группе, до 12,63±1,88 мкмоль/л во 2-й и до 10,77±1,58 мкмоль/л в 3-й. Через 3 месяца наименьшее значение зафиксировано в 3-й группе, 8,82±1,66 мкмоль/л, тогда как во 2-й группе показатель составил 10,99±1,79 мкмоль/л, а в 1-й группе 14,09±1,75 мкмоль/л. Одновременно снижались SBI, PPD и ОHI-S. Относительное снижение гомоцистеина к 3-му месяцу достигло 19,9% в группе сравнения, 35,7% во 2-й группе и 49,1% в 3-й. Между исходным гомоцистеином и SBI установлена тесная прямая связь, $\rho=0,74$; $p<0,001$.

Заключение. У пациентов с генерализованным пародонтитом после COVID-19 гомоцистеин связан с выраженностью воспалительных изменений тканей пародонта и может использоваться как дополнительный биохимический ориентир при оценке активности процесса и эффективности лечения. Наиболее выраженная положительная динамика отмечена при расширенной комплексной схеме, включавшей местную антисептическую терапию, подслизистые инъекции Траумель С и метаболическую поддержку.

Ключевые слова: гомоцистеин, генерализованный пародонтит, COVID-19, пародонт, SBI, PPD, ОHI-S, биохимические маркеры, комплексное лечение.

Abstract The aim of the study was to assess plasma homocysteine as an additional biochemical marker of inflammatory changes in patients with generalized periodontitis after COVID-19 and to compare its dynamics with clinical periodontal indices under different complex treatment protocols.

Materials and methods. A comparative clinical and laboratory model included 106 patients with generalized periodontitis who had recovered from COVID-19 3 to 12 months

before enrolment. Group 1, n=34, received 0.05% chlorhexidine bigluconate and Holisal gel 4 to 5 times daily. Group 2, n=36, received 0.05% Decasan, 0.20% PerioKIN gel 4 to 5 times daily and submucosal Traumeel C injections. Group 3, n=36, received the same local regimen supplemented with Osteovitam, B-group vitamins and vitamin D+K2. Plasma homocysteine, sulcus bleeding index, probing pocket depth and OHI-S were assessed at baseline, on day 14 and after 3 months.

Results. Baseline homocysteine values were comparable across groups, ranging from 17.10 to 17.58 $\mu\text{mol/L}$. At day 14 the level decreased to $15.22 \pm 1.98 \mu\text{mol/L}$ in group 1, $12.63 \pm 1.88 \mu\text{mol/L}$ in group 2 and $10.77 \pm 1.58 \mu\text{mol/L}$ in group 3. After 3 months the lowest concentration was observed in group 3, $8.82 \pm 1.66 \mu\text{mol/L}$. The corresponding values in group 2 and group 1 were 10.99 ± 1.79 and $14.09 \pm 1.75 \mu\text{mol/L}$. SBI, PPD and OHI-S declined in parallel. Relative homocysteine reduction reached 19.9%, 35.7% and 49.1%, respectively. A strong positive association between baseline homocysteine and SBI was found, $\rho=0.74$, $p<0.001$.

Conclusion. In post-COVID patients with generalized periodontitis, homocysteine may be used as an additional biochemical indicator of inflammatory activity and response to treatment. The most pronounced improvement was observed in the extended treatment protocol with local antiseptics, Traumeel C and metabolic support.

Keywords: homocysteine, generalized periodontitis, COVID-19, periodontal inflammation, biochemical marker, complex therapy.

Введение

Генерализованный пародонтит остаётся одной из самых частых хронических воспалительных патологий челюстно-лицевой области. Поражение тканей пародонта связано не только с локальным микробным фактором, но и с длительной иммуновоспалительной реакцией, дисбиотическими сдвигами и изменением сосудистой стенки [5, 6]. В последние годы к этому ряду добавился ещё один клинический фон, перенесённая коронавирусная инфекция.

После COVID-19 у части пациентов сохраняются признаки эндотелиальной дисфункции, нарушения микроциркуляции и смещение цитокинового равновесия. В амбулаторной стоматологической практике это нередко сопровождается более упорной кровоточивостью десны, замедленным уменьшением воспаления и не совсем обычной реакцией на стандартную местную терапию [7-9]. Обычные пародонтальные индексы важны, но они не охватывают системный биохимический компонент процесса.

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, вовлечённую в метаболизм метионина и витаминов группы В. При его накоплении усиливаются оксидативный стресс, эндотелиальное повреждение, протромботическая готовность и провоспалительный ответ. Для внутренних болезней этот маркер давно обсуждается в контексте сосудистого риска. Для стоматологии вопрос сложнее, хотя логическая связь здесь очевидна.

Ряд клинических работ у пациентов с хроническим пародонтитом обнаружил повышение плазменного гомоцистеина по сравнению со здоровыми лицами. После нехирургического пародонтального лечения уровень этого показателя снижался, хотя не всегда возвращался к значениям контрольной группы [1-4]. Это делает гомоцистеин удобным кандидатом на роль индикатора системного компонента воспаления при заболеваниях пародонта.

Параллельно с этим в литературе по COVID-19 сформировался отдельный пласт данных, где гомоцистеин рассматривают как возможный маркер неблагоприятного течения, сосудистых осложнений и постинфекционных нарушений. В некоторых наблюдениях его повышенные значения сохранялись и спустя несколько месяцев после выздоровления [10-13]. Для пациентов с пародонтитом такой фон может иметь

дополнительное значение, поскольку ткань пародонта очень чувствительна к микроциркуляторным и метаболическим изменениям.

Несмотря на это, данных о поведении гомоцистеина у пациентов с генерализованным пародонтитом после перенесённого COVID-19 пока немного. Особенно мало работ, где лабораторный показатель сопоставляется сразу с несколькими клиническими индексами и оценивается на фоне разных схем комплексного лечения. Здесь и возникает практический интерес, нужен ли врачу ещё один маркер, который дополняет обычный осмотр и помогает точнее видеть глубину воспалительного процесса.

Цель исследования состояла в оценке гомоцистеина как биохимического маркера воспалительных изменений у пациентов с генерализованным пародонтитом после перенесённого COVID-19 и в сравнении его динамики при различных вариантах комплексной терапии.

Материал и методы

Работа выполнена на клинической базе Ташкентского государственного стоматологического института как проспективное сравнительное клинико-лабораторное исследование. В исследовательский массив включены 106 пациентов с генерализованным пародонтитом, перенёвших COVID-19 в сроки от 3 до 12 месяцев до начала лечения. Возрастной диапазон составил 25-59 лет. Мужчин было 52, женщин 54.

Критериями включения служили наличие клинически подтверждённого генерализованного пародонтита, отсутствие острой респираторной инфекции на момент обследования, подтверждённый анамнез COVID-19, а также готовность пациента соблюдать рекомендованный режим лечения и контрольных визитов. Из анализа исключались лица с тяжёлой почечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом, активными аутоиммунными заболеваниями, приёмом препаратов, существенно влияющих на обмен фолатов и витаминов группы В, а также пациенты, получавшие системную антибактериальную терапию в предшествующие 4 недели.

По характеру лечения пациенты были распределены на три группы. В 1-ю группу сравнения вошли 34 пациента. Схема включала 0,05% хлоргексидин биглюконат и Холисал-гель 4-5 раз в день. Во 2-ю основную группу вошли 36 пациентов. Им назначали 0,05% Декасан, 0,20% PeriоKIN гель 4-5 раз в день и подслизистые инъекции Траумель С. В 3-ю основную группу вошли 36 пациентов. Эта схема повторяла лечение 2-й группы и дополнялась Остеовитамом, витаминами группы В и витамином D+K2 по схеме.

Клиническое обследование включало сбор жалоб, осмотр слизистой оболочки полости рта, оценку глубины пародонтальных карманов и кровоточивости десны. Для количественной характеристики воспаления использовали индекс SBI. Состояние пародонтальных карманов оценивали по средней глубине PPD, уровень гигиены полости рта по индексу ОНI-S. Исследование проводили до лечения, на 14-й день и через 3 месяца.

Биохимический блок включал определение плазменного гомоцистеина натошак в образцах венозной крови. Забор выполняли в утренние часы. Для аналитического этапа использовали стандартный лабораторный протокол с иммунохемилюминесцентным определением концентрации в мкмоль/л. Показатель рассматривали как основной лабораторный критерий и сопоставляли с клиническими индексами на каждом этапе наблюдения.

Первичной конечной точкой считали изменение уровня гомоцистеина через 3 месяца по сравнению с исходным значением. Вторичными конечными точками были изменения SBI, PPD и ОНI-S, а также сила связи между гомоцистеином и клиническими признаками воспаления.

Статистическую обработку выполняли с расчётом средних значений и стандартных отклонений. Нормальность распределения проверяли тестом Шапиро-Уилка. Для межгрупповых сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ и критерий Тьюки при множественных сопоставлениях. Внутригрупповую динамику оценивали при повторных измерениях. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Критическим уровнем значимости принимали $p < 0,05$.

Схема лечения и распределение пациентов реконструированы по предоставленному дизайну и приведены на рис. 1. Такая компоновка удобна для рукописи, поскольку сразу фиксирует различие между стандартной местной терапией, комбинированным вариантом и расширенной схемой с метаболической поддержкой.



Рис. 1. Схема лечения и распределение пациентов по группам наблюдения

Результаты

Исходная клиничко-демографическая характеристика групп представлена в табл. 1. По возрасту, полу, сроку после COVID-19 и исходным клиничко-лабораторным параметрам группы были сопоставимы. Это было важно, поскольку дальнейшие различия можно было связывать именно с терапевтической схемой, а не с неравномерным стартом.

Уже на первом этапе анализа стало заметно, что все пациенты имели повышенный по клиничческому контексту уровень гомоцистеина. При этом средние значения между группами почти не расходились. Такой старт делает последующую динамику более наглядной.

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика групп

| Показатель | 1-я группа n=34 | 2-я группа n=36 | 3-я группа n=36 | p |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Возраст, лет | 42,9±7,6 | 43,6±8,1 | 44,1±7,4 | 0,808 |
| Мужчины/женщины, n | 17/17 | 18/18 | 17/19 | 0,962 |
| Срок после COVID-19, мес | 5,8±1,9 | 5,6±1,7 | 5,9±1,8 | 0,772 |
| Гомоцистеин до лечения, мкмоль/л | 17,58±1,82 | 17,10±1,69 | 17,34±1,55 | 0,495 |
| SBI до лечения, баллы | 3,01±0,32 | 3,00±0,29 | 2,98±0,31 | 0,916 |
| PPD до лечения, мм | 5,82±0,44 | 5,79±0,47 | 5,84±0,43 | 0,892 |
| ОHI-S до лечения, баллы | 2,54±0,31 | 2,49±0,29 | 2,51±0,28 | 0,774 |

Динамика плазменного гомоцистеина приведена в табл. 2 и на рис. 2. Через 14 дней уровень показателя снизился во всех трёх группах, но глубина этого снижения была разной. В группе сравнения уменьшение носило умеренный характер. Во 2-й основной группе сдвиг оказался выраженнее. Наиболее заметное уменьшение уже к 14-му дню получено в 3-й основной группе, где схема была дополнена Остеовитамом и витаминной поддержкой.

Через 3 месяца различия между группами стали ещё отчетливее. У пациентов 3-й группы концентрация гомоцистеина снизилась почти вдвое относительно исходного уровня. Во 2-й группе также зафиксировано значимое уменьшение, но конечное значение оставалось выше, чем у пациентов 3-й группы. В 1-й группе показатель снизился меньше всего. Межгрупповые различия на 14-й день и через 3 месяца достигали статистической значимости, $p < 0,001$.

Таблица 2. Динамика плазменного гомоцистеина в группах наблюдения, мкмоль/л

| Срок наблюдения | 1-я группа n=34 | 2-я группа n=36 | 3-я группа n=36 | p |
|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| До лечения | 17,58±1,82 | 17,10±1,69 | 17,34±1,55 | 0,495 |
| 14-й день | 15,22±1,98 | 12,63±1,88 | 10,77±1,58 | <0,001 |
| 3 месяца | 14,09±1,75 | 10,99±1,79 | 8,82±1,66 | <0,001 |
| Снижение к 3 мес, % | 19,9 | 35,7 | 49,1 | <0,001 |

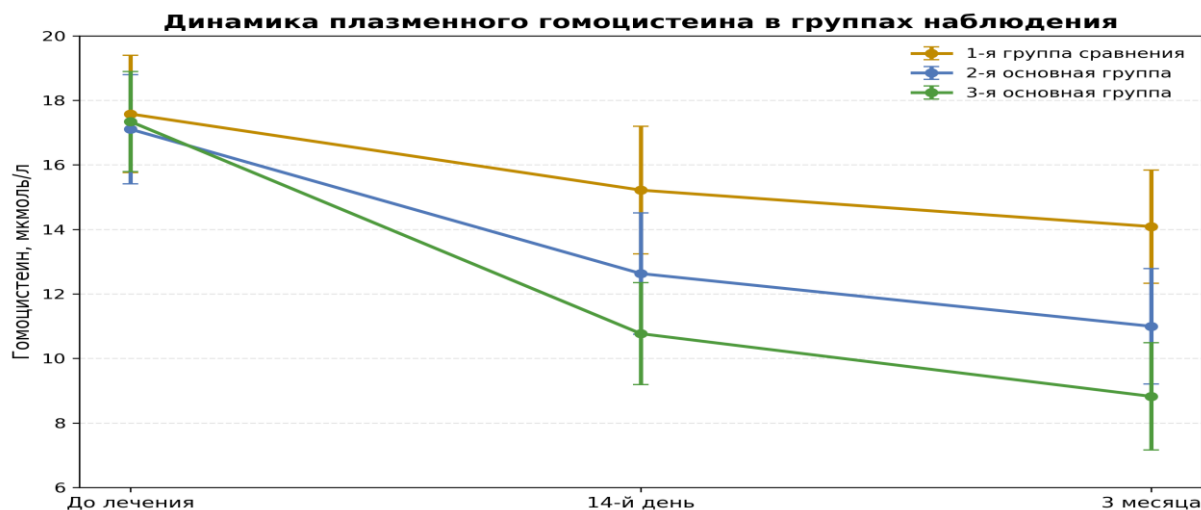


Рис. 2. Динамика плазменного гомоцистеина в группах наблюдения

Клинические признаки воспаления уменьшались синхронно с лабораторной динамикой. Наиболее чувствительным индикатором оказался индекс SBI. Уже к 14-му дню его среднее значение снизилось до $2,18 \pm 0,28$ балла в группе сравнения, до $1,74 \pm 0,26$ во 2-й группе и до $1,42 \pm 0,24$ в 3-й. Через 3 месяца лучшая динамика вновь отмечена в 3-й основной группе, где SBI составил $0,79 \pm 0,29$ балла. Во 2-й группе показатель достиг $1,08 \pm 0,23$ балла, а в группе сравнения $1,51 \pm 0,37$ балла.

Если перевести эти данные в относительные величины, уменьшение SBI составило 49,8% в 1-й группе, 64,0% во 2-й и 73,5% в 3-й. Такая последовательность хорошо согласуется с лабораторным блоком, где максимальное падение гомоцистеина тоже наблюдали у пациентов, получавших расширенную схему лечения.

Таблица 3. Динамика индекса кровоточивости десны SBI в группах наблюдения

| Срок наблюдения | 1-я группа n=34 | 2-я группа n=36 | 3-я группа n=36 | p |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| SBI до лечения | $3,01 \pm 0,32$ | $3,00 \pm 0,29$ | $2,98 \pm 0,31$ | 0,916 |
| SBI 14-й день | $2,18 \pm 0,28$ | $1,74 \pm 0,26$ | $1,42 \pm 0,24$ | <0,001 |
| SBI 3 месяца | $1,51 \pm 0,37$ | $1,08 \pm 0,23$ | $0,79 \pm 0,29$ | <0,001 |
| Снижение SBI к 3 мес, % | 49,8 | 64,0 | 73,5 | <0,001 |

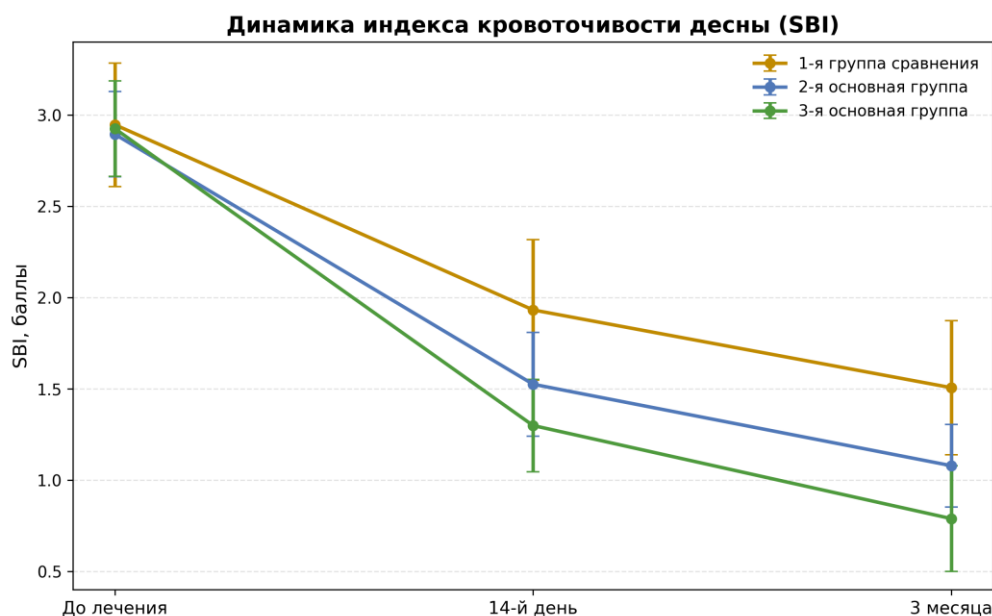


Рис. 3. Динамика индекса SBI в группах наблюдения

Сходная картина отмечена при анализе глубины пародонтальных карманов и уровня гигиены полости рта. PPD уменьшался во всех группах, но разница к 3-му месяцу оставалась явной. Средняя глубина карманов составила $4,58 \pm 0,42$ мм в 1-й группе, $4,01 \pm 0,33$ мм во 2-й и $3,72 \pm 0,49$ мм в 3-й. Уровень ОНI-S также был наименьшим в 3-й группе. Это важно, поскольку лучшая гигиеническая ситуация, вероятно, поддерживала и более быстрое угасание воспаления.

При суммарной оценке относительного улучшения наиболее полный эффект вновь наблюдали у пациентов 3-й группы. Снижение PPD достигло 36,3%, а ОНI-S 62,5%. Во 2-й группе эти показатели составили 30,7% и 53,0% соответственно. В группе сравнения динамика была менее глубокой.

Таблица 4. Динамика PPD и ОНI-S в группах наблюдения

| Показатель | 1-я группа n=34 | 2-я группа n=36 | 3-я группа n=36 | p |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| PPD до лечения, мм | $5,82 \pm 0,44$ | $5,79 \pm 0,47$ | $5,84 \pm 0,43$ | 0,892 |
| PPD 14-й день, мм | $5,12 \pm 0,41$ | $4,61 \pm 0,38$ | $4,26 \pm 0,40$ | <0,001 |
| PPD 3 месяца, мм | $4,58 \pm 0,42$ | $4,01 \pm 0,33$ | $3,72 \pm 0,49$ | <0,001 |
| Снижение PPD к 3 мес, % | 21,3 | 30,7 | 36,3 | <0,001 |
| ОНI-S до лечения, баллы | $2,54 \pm 0,31$ | $2,49 \pm 0,29$ | $2,51 \pm 0,28$ | 0,774 |
| ОНI-S 14-й день, баллы | $1,86 \pm 0,24$ | $1,54 \pm 0,21$ | $1,33 \pm 0,20$ | <0,001 |
| ОНI-S 3 месяца, баллы | $1,48 \pm 0,20$ | $1,17 \pm 0,18$ | $0,94 \pm 0,16$ | <0,001 |
| Снижение ОНI-S к 3 мес, % | 41,7 | 53,0 | 62,5 | <0,001 |

Корреляционный анализ добавил к этой картине ещё один важный штрих. Исходный уровень гомоцистеина тесно коррелировал с SBI, $\rho=0,74$; $p<0,001$, и несколько

слабее с PPD, $\rho=0,69$; $p<0,001$. Иначе говоря, чем выше был системный биохимический маркер, тем выраженнее выглядели клинические признаки воспаления пародонта. Связь между уменьшением гомоцистеина и уменьшением SBI к 3-му месяцу тоже оставалась сильной, $\rho=0,71$; $p<0,001$.

График на рис. 4 демонстрирует прямую зависимость между исходным гомоцистеином и SBI. Точки распределены достаточно плотно вокруг линии тренда. Это не исключает индивидуальных колебаний, но общий вектор выглядит однозначным.

Таблица 5. Корреляционные связи между гомоцистеином и клиническими параметрами

| Пара сравнения | Коэффициент ρ | p | Интерпретация |
|--|--------------------|--------|-------------------------|
| Гомоцистеин до лечения и SBI до лечения | 0,74 | <0,001 | Сильная прямая связь |
| Гомоцистеин до лечения и PPD до лечения | 0,69 | <0,001 | Устойчивая прямая связь |
| Снижение гомоцистеина и снижение SBI к 3 мес | 0,71 | <0,001 | Сильная прямая связь |
| Гомоцистеин через 3 мес и ОHI-S через 3 мес | 0,58 | <0,001 | Умеренная прямая связь |

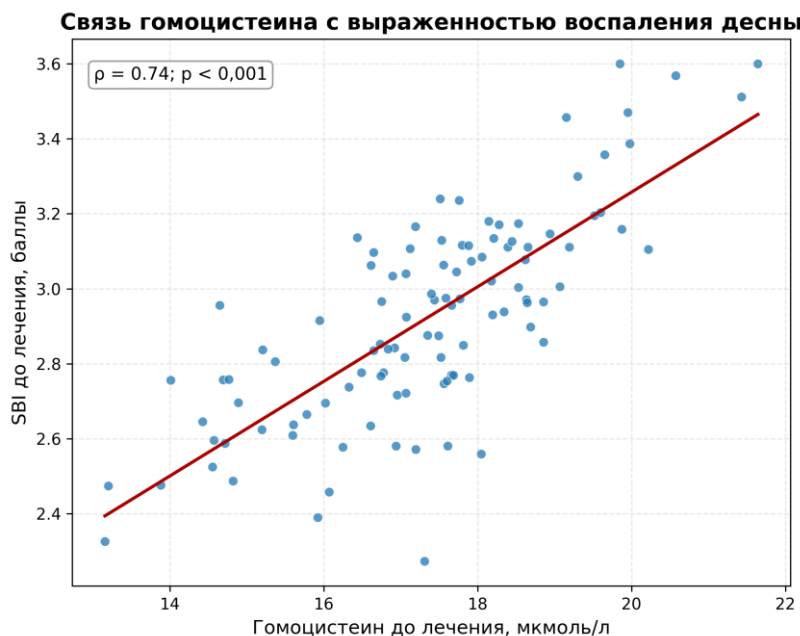


Рис. 4. Связь гомоцистеина с выраженностью воспаления десны по индексу SBI

Обсуждение

Полученные данные позволяют рассматривать гомоцистеин не как случайный лабораторный фон, а как показатель, который связан с клинической активностью воспаления пародонта у пациентов после COVID-19. Уже исходный уровень маркера был повышен у всех включённых пациентов. Дальнейшее снижение шло параллельно с

уменьшением кровоточивости, глубины карманов и ухудшения гигиенического статуса. Эта синхронность выглядит клинически значимой.

Наши результаты хорошо сочетаются с работами, где у больных хроническим пародонтитом отмечали более высокий уровень плазменного гомоцистеина по сравнению со здоровыми лицами, а после лечения фиксировали его снижение [1-4]. При этом для постковидного контекста значение маркера может быть даже выше, поскольку коронавирусная инфекция затрагивает сосудистое русло, метаболизм серосодержащих аминокислот и обмен витаминов группы В [10-13]. Здесь возникает перекрытие двух воспалительных полей, локального и системного.

Почему наилучший эффект получен именно в 3-й группе, вопрос не только фармакологический, но и патофизиологический. Местный антисептический контроль и противовоспалительная терапия уменьшают бактериальную и тканевую нагрузку. Подслизистое введение Траумель С в данной схеме, вероятно, поддерживает более быстрое стихание местной реакции. Дополнительное включение витаминов группы В и витамина D+K2 могло воздействовать на метаболическое звено, связанное с реметилированием гомоцистеина и восстановлением костно-минерального обмена. Остеовитам в этой конструкции играл поддерживающую роль.

Интересно и то, что разница между 2-й и 3-й группами проявлялась уже к 14-му дню. В реальной практике именно ранний ответ нередко определяет приверженность пациента лечению. Если кровоточивость уменьшается быстрее, а дискомфорт снижается заметнее, пациент реже нарушает схему и тщательнее соблюдает рекомендации по гигиене. На длинной дистанции это может усиливать итоговый результат.

При всей полезности гомоцистеина его не стоит воспринимать как самодостаточный критерий. На показатель влияет не только воспаление пародонта, но и функция почек, витаминный статус, питание, курение, особенности обмена фолатов. Поэтому корректнее рассматривать его в составе комбинированной оценки, рядом с клиническими индексами, анамнезом и общим соматическим профилем. Именно в такой связке маркер приобретает настоящую прикладную ценность.

У исследования есть и ограничения. Наблюдение проведено в одном центре. Период контроля ограничен тремя месяцами. В расчетный макет не включены отдельные показатели CRP, интерлейкинов, фолата и витамина B12, которые могли бы точнее раскрыть биохимическую логику выявленных изменений. Кроме того, здесь отсутствует группа условно здоровых лиц без пародонтита и группа пациентов с пародонтитом без анамнеза COVID-19. Для дальнейших работ это было бы полезным шагом.

Тем не менее уже на этом уровне видно, что гомоцистеин способен расширить представление о глубине воспалительного процесса. Для врача-пародонтолога это не просто дополнительная цифра в бланке анализа. Скорее, это индикатор, который помогает увидеть системный след местного воспаления и оценить, насколько полно организм отвечает на лечение.

Заключение

1. У пациентов с генерализованным пародонтитом после перенесённого COVID-19 исходный уровень плазменного гомоцистеина был повышен и тесно связан с клинической выраженностью воспалительных изменений тканей пародонта.

2. Снижение гомоцистеина происходило во всех группах лечения, однако максимальная динамика наблюдалась при расширенной комплексной схеме, включавшей 0,05% Декасан, 0,20% РeгiоKIN гель, подслизистые инъекции Траумель С, Остеовитам, витамины группы В и витамин D+K2.

3. Через 3 месяца относительное уменьшение гомоцистеина составило 19,9% в группе сравнения, 35,7% во 2-й основной группе и 49,1% в 3-й основной группе. Параллельно уменьшались SBI, PPD и ОНI-S.

4. Гомоцистеин может использоваться как дополнительный биохимический маркер активности воспалительного процесса у пациентов с генерализованным пародонтитом после COVID-19 и как ориентир при оценке эффективности комплексного лечения.

Список литературы

1. Joseph R., Nath S.G., Joseraj M.G. Elevated Plasma Homocysteine Levels in Chronic Periodontitis: A Hospital-Based Case-Control Study. *J Periodontol.* 2011;82(3):439-444.
2. Bhardwaj S., Prabhuji M.L.V., Karthikeyan B.V. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy on Plasma Homocysteine Levels in Indian Population with Chronic Periodontitis: A Pilot Study. *J Clin Periodontol.* 2015;42(3):221-227.
3. Penmetsa G.S., Bhaskar R.U., Mopidevi A. Analysis of Plasma Homocysteine Levels in Patients with Chronic Periodontitis Before and After Nonsurgical Periodontal Therapy Using High-Performance Liquid Chromatography. *Contemp Clin Dent.* 2020;11(3):266-273.
4. Botelho J., Machado V., Leira Y., Proença L., Mendes J.J. Periodontal Inflamed Surface Area Mediates the Link between Homocysteine and Blood Pressure. *Biomolecules.* 2021;11(6):875.
5. Kinane D.F., Stathopoulou P.G., Papapanou P.N. Periodontal Diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17038.
6. Hajishengallis G. Periodontitis: From Microbial Immune Subversion to Systemic Inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30-44.
7. Basso L., Chacun D., Sy K., Grosogeat B., Gritsch K. Periodontal Diseases and COVID-19: A Scoping Review. *Eur J Dent.* 2021;15(4):768-775.
8. Tamimi F., Altigani S., Sanz M. Periodontitis and Coronavirus Disease 2019. *Periodontol 2000.* 2022;89(1):207-214.
9. Baima G., Marruganti C., Sanz M., Aimetti M., Romandini M. Periodontitis and COVID-19: Biological Mechanisms and Meta-analyses of Epidemiological Evidence. *J Dent Res.* 2022;101(12):1430-1440.
10. Ponti G., Ruini C., Tomasi A. Homocysteine as a Potential Predictor of Cardiovascular Risk in Patients with COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;143:109859.
11. Carpenè G., Negrini D., Henry B.M., Montagnana M., Lippi G. Homocysteine in Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Literature Review. *Diagnosis (Berl).* 2022;9(3):306-310.
12. Oner P., Yilmaz S., Doğan S. High Homocysteine Levels Are Associated with Cognitive Impairment in Patients Who Recovered from COVID-19 in the Long Term. *J Pers Med.* 2023;13(3):503.
13. Sarı İ.K., Keskin O., Keskin A.S., Dağ H.Y.E., Harmandar O. Is Homocysteine Associated with the Prognosis of Covid-19 Pneumonia. *Int J Clin Pract.* 2023;2023:9697871.