

ИНФЕКЦИЯ SARS-COV-2 И ПОРАЖЕНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА: КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

Юсупалиходжаева С.Х.¹, Усмонов Б.А.², Хусанов А.М.³,
Нурматов А.Х.⁴, Патхиддинов Ж.Ш.⁵

¹ д.м.н., доцент кафедры пропедевтики терапевтической стоматологии Ташкентского государственного стоматологического института, <https://orcid.org/0000-0001-6296-6538>

² старший преподаватель, кафедры терапевтической стоматологии, Андижанского государственного медицинского института

³ директор Республиканской специализированной инфекционной клиники Зангиота №1

⁴ заведующий лабораторией Республиканской специализированной инфекционной клиники Зангиота №1

⁵ магистр 3 курса челюстно-лицевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института

АННОТАЦИЯ

Изученные данные свидетельствуют о сложной взаимосвязи между COVID-19 и пародонтитом, затрагивающей иммунологические, молекулярные и воспалительные механизмы. Установлено, что ротовая полость и пародонтальный карман могут служить "воротами" для проникновения SARS-CoV-2 в организм. Кроме того, эндотелиальная дисфункция, характерная и для COVID-19, и для пародонтита, может оказывать синергетический негативный эффект на состояние пациентов с обоими заболеваниями. Данные аспекты требуют дальнейшего углубленного изучения для разработки эффективных профилактических и терапевтических подходов, имеющих жизненно важное значение в период коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, пародонтит, патогенез.

Для цитирования:

Юсупалиходжаева С.Х., Усмонов Б.А., Хусанов А.М., Нурматов А.Х., Патхиддинов Ж.Ш. Инфекция SARS-CoV-2 и поражение тканей пародонта: комплексный анализ патогенетических механизмов. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2024;3(2):145–151. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2024.3.2.016>

SARS-COV-2 INFECTION AND PERIODONTAL TISSUE LESIONS: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF PATHOGENETIC MECHANISMS

Yusupalikhodjaeva S.Kh.¹, Usmonov B.A., Khusanov A.M.,
Nurmatov A.Kh., Pathiddinov J.Sh.⁵

¹ DSc, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Therapeutic Dentistry, Tashkent State Dental Institute, <https://orcid.org/0000-0001-6296-6538>

² Senior Lecturer, Department of Therapeutic Dentistry, Andijan State Medical Institute

³ Director of the Republican Specialized Infectious Diapsychic Clinic of Zangiote No.1.

⁴ Head of the Laboratory of the Republican Specialized Infectious Clinic of Zangiote No.1.

⁵ graduate student of the 3rd year of the maxillofacial surgery of the Tashkent State Dental Institute

ABSTRACT

The evidence reviewed suggests a complex relationship between COVID-19 and periodontitis involving immunological, molecular and inflammatory mechanisms. It has been established that the oral cavity and periodontal pocket can serve as a "gateway" for the penetration of SARS-CoV-2 into the body. In addition, endothelial dysfunction, which is characteristic of both COVID-19 and periodontitis, may have a synergistic negative effect on the condition of patients with both diseases. These aspects require further in-depth study to develop effective preventive and therapeutic approaches that are of vital importance during the period of coronavirus infection.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, periodontitis, pathogenesis.

For citation:

Yusupalikhodjaeva S.Kh., Usmonov B.A., Khusanov A.M., Nurmatov A.Kh., Pathiddinov J.Sh. SARS-COV-2 infection and periodontal tissue lesions: A comprehensive analysis of pathogenetic mechanisms. *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. 2024;3(2):145–151. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2024.3.2.016>

Пандемия COVID-19 стала одним из крупнейших глобальных вызовов системам здравоохранения за последние десятилетия. К середине 2020 года количество зарегистрированных случаев заражения превысило 7 миллионов, а число погибших достигло ошеломляющей отметки в 400 000 человек [1,16,19,22]. Разнообразие симптомов, от потери вкуса и обоняния до тяжелого респираторного дистресса, значительно усложнило клиническую картину, требуя от медицинских специалистов поиска новых подходов к диагностике и лечению [2,8,14,18].

Согласно докладу ВОЗ, пандемия COVID-19 обратила вспять неуклонный рост демографических показателей здоровья населения, наблюдавшийся в предыдущие годы. За период 2019-2021 гг. средняя продолжительность жизни в мире снизилась на 1,8 года, вернувшись к уровню 2012 года (71,4 года). Аналогичным образом, ожидаемая продолжительность здоровой жизни сократилась на 1,5 года составляя 61,9 года (также до уровня 2012 года).

Примечательно, что последствия пандемии ощущались неравномерно в разных регионах мира. Наиболее сильно пострадали регионы ВОЗ в Америке и Юго-Восточной Азии, где ожидаемая продолжительность жизни сократилась примерно на 3 года, а ожидаемая продолжительность здоровой жизни - на 2,5 года. В то же время регион Западной части Тихого океана пережил менее значительное снижение этих показателей (менее 0,1 года для продолжительности жизни и менее 0,2 года для продолжительности здоровой жизни) [13,16,21,24].

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала серьезным испытанием для общества и системы здравоохранения. Наиболее тяжелые клинические случаи COVID-19 наблюдаются у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями, такими как курение, ожирение, сахарный

диабет, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые болезни. Факторы риска тяжелого течения COVID-19 во многом совпадают с факторами риска развития пародонтита. Ряд исследователей предположили возможную связь между пародонтитом и более тяжелым течением COVID-19, однако данные на этот счет пока разрозненны и требуют дальнейшего изучения [3,7,10,13].

Воспалительные заболевания пародонта связаны с дисбалансом микробиоты полости рта, а некоторые поражения полости рта могут развиваться на фоне COVID-19, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом. При наличии неблагоприятного фона, обусловленного COVID-19, вероятно обострение или прогрессирование воспалительных заболеваний пародонта, особенно у пациентов групп риска [1,2,6,14,20].

У пациентов с пародонтитом средней степени тяжести наблюдались повышенные биохимические показатели в крови, такие как концентрация D-димера, гликированного гемоглобина, витамина D, цитокинов, количество лейкоцитов и лимфоцитов. Это позволяет предположить, что пациенты с пародонтитом могут быть более восприимчивы к тяжелому течению COVID-19 [13,15,22].

В другом исследовании было установлено, что у всех 137 пациентов с COVID-19 (в возрасте от 20 до 65 лет) были выявлены воспалительные заболевания пародонта. Более того, пациенты с клиническими признаками пародонтита и рентгенологически подтвержденной потерей костной ткани альвеолярного отростка чаще страдали от осложнений коронавирусной инфекции по сравнению с людьми без стоматологических заболеваний [11,20].

Согласно результатам еще одного исследования, более тяжелая степень пародонтита коррелировала с высокой вероятностью госпитализации, развитием пневмонии, потребностью в искусственной

вентиляции легких и риском летального исхода у пациентов с COVID-19 [3,22].

Таким образом, данные проведенных исследований позволяют сделать вывод, что пародонтит, особенно более тяжелые его формы, может быть связан с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с COVID-19.

Наиболее часто встречающиеся клинические проявления в полости рта у пациентов с COVID-19 включают нарушения вкуса, язвы, волдыри, некротизирующий гингивит, оппортунистические инфекции, изменения слюнных желез, белые и эритематозные поражения [7,12].

Поражения полости рта, как правило, появляются одновременно с потерей обоняния и вкуса. Зафиксированы случаи некротических/язвенных поражений десен, волдырей в полости рта и гиперосты условно-патогенной микрофлоры. SARS-CoV-2 проявляет тропизм к эндотелиальным клеткам, а вызванный COVID-19 эндотелиит может способствовать воспалению в тканях полости рта и распространению вируса. Повышенные уровни провоспалительных медиаторов у пациентов с COVID-19 и оральными инфекциями могут нарушать гомеостаз тканей и замедлять разрешение заболевания [2,5,10].

Отмечаются рецидивирующие герпетические поражения и более высокий рост бактерий у пациентов с COVID-19, что указывает на взаимодействие SARS-CoV-2 с оральными вирусами и бактериями [2,4,16,20].

Согласно представленной информации, у пациентов с COVID-19 наблюдается широкий спектр клинических проявлений со стороны полости рта. К числу наиболее часто установленных диагнозов относятся афтозный стоматит, герпетиформные поражения, кандидоз, васкулит, Kawasaki-подобный синдром, мукозит, лекарственная сыпь, некротический пародонтит, ангикулярный хейлит, атипичный синдром Свита и синдром Мелькерсона-Розенталя [2,19].

Поражения полости рта являлись симптоматическими в 68% случаев и встречались практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин. При этом у пациентов пожилого возраста и с более

высокой степенью тяжести COVID-19 поражение полости рта оказалось более распространенным и тяжелым [12].

Согласно мнению иранских авторов, ключевыми предрасполагающими факторами для возникновения оральных проявлений COVID-19 являются: отсутствие надлежащей гигиены полости рта, оппортунистические инфекции, стресс, иммуносупрессия, васкулит и гипертрофическая реакция, развивающаяся вторично на фоне COVID-19 [8].

Американские исследователи также отмечают, что COVID-19 может оказывать прямое влияние на здоровье полости рта, вызывая такие симптомы, как агевзия (временная потеря вкуса), а также развитие везикуло-буллезных поражений слизистой оболочки и некротического пародонтита. Высокая частота везикуло-буллезных поражений слизистой полости рта, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, подтверждается и данными испанских ученых [14].

Признаки поражения полости рта выявляются даже у пациентов с пост-COVID синдромом, то есть через некоторое время после выздоровления от основного заболевания. Гистологические исследования показывают наличие изменений в кератиноцитах, эндотелиальных клетках и малых слюнных железах, включая вакуолизацию, тромбоз и воспалительную реакцию, причем в клетках обнаруживается сам вирус SARS-CoV-2 [17].

Группа турецких ученых предприняла специальное исследование, направленное на выявление связи между тяжестью течения COVID-19 и состоянием зубов пациентов. В этом исследовании принял участие 1516 человек в возрасте от 20 до 65 лет, у которых диагноз COVID-19 был установлен с помощью тестов на ПЦР. По результатам осмотра полости рта и анализа панорамных рентгенограмм, были отобраны 137 пациентов для более детального изучения [20, 24].

Современные исследования выходят за рамки простого сосуществования COVID-19 и пародонтита, углубляясь в анализ тонких механизмов их взаимного влияния на клеточном и иммунологическом уровнях. Возникает вопрос: способствует

ли воспалительный фон, создаваемый пародонтитом, более эффективному проникновению и размножению SARS-CoV-2 в организме? или, напротив, вирусная инвазия может усугублять течение воспалительных заболеваний полости рта, запуская порочный круг осложнений? Среди научного сообщества растет интерес к возможным взаимосвязям между COVID-19 и заболеваниями полости рта, в частности пародонтитом. Это заболевание, изначально воспринимавшееся как локальная проблема ротовой полости, теперь рассматривается в контексте глубоких системных проявлений и ассоциаций с рядом хронических неинфекционных патологий [4,18].

Согласно имеющимся данным, основными рецепторами, позволяющими SARS-CoV-2 проникать в клетки-мишени организма, являются ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) и трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), экспрессируемые в слизистой оболочке ротовой полости, деснах, пародонтальных карманах и на спинке языка. Дополнительно, рецептор ACE-2 экспрессируется в клетках носоглотки, легких, слюнных желез и фибробластах периодонтальной связки [9,19,21].

Предложен также альтернативный механизм, согласно которому SARS-CoV-2 может проникать в клетки посредством связывания своего белка S с рецептором CD147, экспрессируемым в эпителиальных клетках ротовой полости и пародонтального кармана. Экспрессия CD147 в десневом эпителии повышена при пародонтите [5,7].

Пародонтальный карман, имеющий сложное анатомическое строение с изъязвленным эпителием, обнаженной соединительной тканью и сосудистыми разветвлениями, а также наличием поддесневых биопленок, может служить резервуаром для репликации вируса, предрасполагая к развитию тяжелых форм COVID-19. В областях пародонтита воспалительная реакция может приводить к инфицированию мононуклеарных клеток SARS-CoV-2 [10,13,15].

Присутствие вируса зарегистрировано в тканях десен, десневой жидкости и

пародонтальных бляшках, откуда он может мигрировать в системный кровоток [16,18].

Ряд авторов считает COVID-19 эндотелиальным заболеванием, вызываемым стойким воспалением и инвазией вируса в эндотелиальные клетки [23]. Связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE-2 приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, усугубляемой цитокиновым штормом [20,23]. Интересно, что при пародонтите, который сопровождается системным воспалительным состоянием и повреждением эндотелиальных клеток бактериями, может наблюдаться более выраженная эндотелиальная дисфункция у пациентов с COVID-19 [9, 10]. Предполагается, что у пациентов с пародонтитом больше эндотелиальных клеток, экспрессирующих рецептор ACE-2, что может способствовать более интенсивному взаимодействию SARS-CoV-2 с его мишенью и усилению эндотелиальной дисфункции, повышая риск тромботических осложнений [22].

Ключевым звеном, объединяющим COVID-19 и пародонтит, является интерлейкин-17 (IL-17) - провоспалительный цитокин, повышенный уровень которого характерен для обоих заболеваний [1]. IL-17 играет важную роль в патогенезе потери костной массы, что наблюдается как при тяжелом течении COVID-19, так и при хроническом пародонтите [10]. Этот общий иммунологический механизм указывает на возможность двойной терапевтической пользы от вмешательств, направленных на модуляцию IL-17. Исследования показывают, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечается повышение количества Th17-клеток, продуцирующих провоспалительный интерлейкин-17 (IL-17) [10]. Примечательно, что аналогичное увеличение уровня IL-17 характерно и для пародонтита [1]. Этот общий иммунологический профиль позволяет предположить, что воспалительные процессы, связанные с COVID-19 и пародонтитом, могут быть взаимоусиливающими [9,10,13].

Кроме того, COVID-19 и пародонтит характеризуются сходными патогенетическими механизмами, связанными с активацией воспалительного пути NLRP3 [19]. Данный процесс играет ключевую роль в развитии цитокинового шторма при

COVID-19, а также в прогрессировании воспаления при заболеваниях пародонта [3,19]. Интересно, что мелатонин, обладающий противовоспалительными свойствами, способен ингибировать активацию пути NLRP3, что делает его перспективной терапевтической мишенью при обоих заболеваниях [19,21].

Кроме того, COVID-19 и пародонтит характеризуются сходной активацией воспалительного пути NLRP3, который лежит в основе цитокинового шторма при COVID-19 и прогрессирования заболеваний пародонта [3,7,19]. Примечательно, что мелатонин, обладающий противовоспалительными свойствами, способен ингибировать активацию NLRP3, что делает его перспективной терапевтической мишенью при обоих заболеваниях [19,24].

Выявленные общие иммунологические и воспалительные механизмы COVID-19 и пародонтита подчеркивают важность междисциплинарных исследований, объединяющих усилия специалистов различных областей медицины. Такой подход позволяет разрабатывать инновационные терапевтические стратегии, выходящие за рамки традиционных границ отдельных дисциплин.

Вывод

Полученные данные указывают на тесную взаимосвязь между COVID-19 и заболеваниями пародонта. Ротовая полость и, в частности, пародонтальный карман могут служить важными "воротами" для проникновения SARS-CoV-2 в организм. Кроме того, эндотелиальная дисфункция, характерная как для COVID-19, так и для пародонтита, может иметь синергетический эффект, ухудшая прогноз у пациентов с обоими заболеваниями. Данные аспекты требуют дальнейшего углубленного изучения для разработки эффективных профилактических и терапевтических подходов.

Таким образом, накапливающиеся данные свидетельствуют о сложной взаимосвязи между COVID-19 и пародонтитом, затрагивающей иммунологические, молекулярные и воспалительные механизмы. Дальнейшее изучение этих взаимодействий

открывает новые возможности для разработки инновационных подходов к профилактике и лечению, имеющих жизненно важное значение в период коронавирусной инфекции

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие этические принципы.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал "Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия" сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

Статья получена 16.03.2024 г.

Принята к публикации 25.05.2024 г.

ETHICAL STATEMENT AND CONSENT TO PARTICIPATION

The study was conducted in accordance with the local ethical committee.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further

drafts. All authors read and approved the final manuscript.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national and/or institutional ethical guidelines have been followed.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

PUBLISHER'S NOTE

Journal of *"Integrative dentistry and maxillofacial surgery"* remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Article received on 16.03.2024

Accepted for publication on 25.05.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Амхадова М.А., Петрухина Н.Б., Сандлер И.В., Поляков В.М., Демидова А.А., Салтовец М.В. Особенности течения хронического генерализованного пародонтита после перенесенной коронавирусной инфекции. — Клиническая стоматология. — 2023; 26 (2): 52—56. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_2_52
2. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Consilium Medicum. 2022;24(5):349-357. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201755
3. Aquino-Martinez R., Hernández-Vigueras S. Severe COVID-19 lung infection in older people and periodontitis. J Clin Med. 2021; 10 (2): 279. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10020279
4. Ballering, A.V.; van Zon, S.K.R.; Olde Hartman, T.C.; Rosmalen, J.G.M. Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: An observational cohort study. Lancet 2022, 400, 452–461
5. Basso L, Chacun D, Sy K, Grosogoeat B, Gritsch K Periodontal diseases and COVID-19: a scoping review Eur J Dent 2021 ; 15 (4): 768 – 775. 49
6. Bahrampour Juybari, K.; Pourhanifeh, M.H.; Hosseinzadeh, A.; Hemati, K.; Mehrzadi, S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. Virus Res. 2020, 287, 198108
7. Brandini DA, Takamiya AS, Thakkar P, et al. Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? Rev Med Virol. 2021;31(6):e2226. DOI:10.1002/rmv.2226
8. Daly J, Black EAM. The impact of COVID-19 on population oral health. Community Dent Health. 2020;37(4):236-8. DOI:10.1922/CDH_Dec20editorialDalyBlack03
9. Elisetti N Periodontal pocket and COVID-19: Could there be a possible link? Med Hypotheses 2021;146:110355
10. Campisi, G.; Bizzoca, M.E.; Lo Muzio, L. COVID-19 and periodontitis: Reflecting on a possible association. Head Face Med. 2021, 17, 16.
11. Gupta S., Mohindra R., Singla M., Khera S., Sahni V., Kanta P. et al. The clinical association between periodontitis and COVID-19 // Clin. Oral Investig. 2022. Vol. 26, N 2. P. 1361-1374. DOI: https://doi.org/10.1007/s00784-021-04111-3).
12. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, et al. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. Dermatol Ther. 2021;34(1):e14578. DOI:10.1111/dth.14578
13. Larvin H., Wilmott S., Wu J., Kang J. The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic // Front. Med. (Lausanne). 2020. Vol. 7. Article ID 604980. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2020.604980
14. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis. 2021;27(Suppl. 3):710-2. DOI:10.1111/odi.13382
15. Marouf N., Cai W., Said K.N., Daas H., Diab H., Chinta V.R. et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study // J. Clin. Periodontol. 2021. Vol. 48, N 4. P. 483-491. DOI: https://doi.org/10.1111/jcpe.13435

16. Hernández-Vigueras S, Aquino-Martínez R Potencial rol de la periodontitis en la severidad de COVID-19. Revisión Int J Odontostomatol 2021;15(2):335–341 Available from: www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000200335&lng=en&nrm=iso&tlng=en [Google Scholar]
17. Santana LADM, Vieira WA, Gonzalo RIC, et al. Oral mucosa lesions in confirmed and non-vaccinated cases for COVID-19: A systematic review. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022;123(5):e241-50. DOI:10.1016/j.jormas.2022.05.005
18. Sánchez-Cárdenas M, Toledo-Pimentel B, Zaita-Ferrer Y, Fimia-Duarte R VIRUS SARS-CoV-2 Y PERIODONTITIS Paideia XXI 2021 ; 11 (1): 247 – 254 Available from: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/Paideia/article/view/3720>
19. Şehirli, A.Ö.; Aksoy, U.; Koca-Ünsal, R.B.; Sayiner, S. Role of NLRP3 inflammasome in COVID-19 and periodontitis: Possible protective effect of melatonin. Med. Hypotheses 2021, 151, 110588.
20. Sirin D.A., Ozcelik F. The relationship between COVID-19 and the dental damage stage determined by radiological examination. Oral Radiol. 2021; 37 (4): 600-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11282-020-00497-0>
21. da Silva ACRF, Pereira LL, Lemos FB, Machado FC, Figueiredo AL Would periodontitis be a facilitating factor for COVID-19 progression? Oral Dis 2022;28(Suppl 2):2581–2582
22. Ting M., Suzuki J.B. SARS-CoV-2: Overview and its impact on oral health. Biomedicines. 2021; 9 (11): 1690. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111690>
23. Villegas Terán ME. Relación de la enfermedad periodontal en la progresión de la patología ocasionada por el Sars-CoV 2 : una revisión sistemática. 2021 Sep 16 [cited 2021 Nov 17]. Available from: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/17086>
24. Qi X, Northridge ME, Hu M, Wu B. Oral health conditions and COVID-19: A systematic review and metaanalysis of the current evidence. Aging Health Res. 2022;2(1):100064. DOI:10.1016/j.ahr.2022.100064).