

ОГЛЯДИ

УДК 616.314-089.28/29

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.24>**М. С. Дрогомирецька,***доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри ортодонції,**Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, індекс 04112***М. О. Кірюк***аспірант кафедри ортодонції, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, індекс 04112***СТРЕС І ДИСФУНКЦІЙНО-БОЛЬОВІ РОЗЛАДИ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБУ У ЖІНОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вступ. Відомості про роль жіночих статевих гормонів в етіології захворювань суглобів в літературі суперечливі. Деякі дослідження показали, що естроген необхідний для неушкодженої структури СНЩС. Жінки із дисфункційно-больовими розладами скронево-нижньощелепного суглобу (TMD) демонструють широкий спектр поведінкових і психосоціальних симптомів, включаючи підвищений стрес, тривогу, смуток і соматизацію. Бали деяких особистісних рис синдрому TMD, таких як істерія та депресія, були лише трохи нижчими порівняно з показниками пацієнтів з психічними розладами, і навіть тяжкість соматичних симптомів жінок із TMD була вищою порівняно з пацієнтками з психічними розладами, що свідчить про те, що їх психологічний статус був подібним до пацієнтів із психічними розладами. **Мета.** На підставі аналізу літературних джерел визначити взаємозв'язок психосоціальних симптомів із дисфункційно-больовими розладами скронево-нижньощелепного суглобу у жінок. Дослідження, наведені в статті мали на меті порівняння інтенсивності болю, варіабельності серцевого ритму (BCR), психологічні фактори та рівень кортизолу в слині у пацієнтів TMD та виявили, що інтенсивність болю та психологічний дистрес у групі TMD були значно вищими, а інтенсивність болю показала позитивну кореляцію з психологічним стресом. **Матеріали і методи.** Інформаційний пошук та аналіз наукових джерел проведено із використанням наукометричних баз Web of Science, PubMed, Google Scholar за останні 10 років. **Висновок.** Врахування психологічних факторів, включаючи стрес, є необхідним під час обстеження жінок із захворюваннями СНЩС, а лікування TMD має бути мультидисциплінарним із залученням відповідних фахівців.

Ключові слова: дисфункційно-больові розлади скронево-нижньощелепного суглобу, жіночі статеві гормони, стрес, жувальна дисфункція.

М. S. Drohomiretska,*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of orthodontics,**Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 9 Dorohozhytska street, Kyiv, Ukraine, postal code 04112***М. O. Kiriuk,***Post-Graduate Student of the Department of orthodontics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 9 Dorohozhytska street, Kyiv, Ukraine, postal code 04112***STRESS AND DYSFUNCTIONAL PAIN DISORDERS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT IN WOMEN (LITERATURE REVIEW)**

Introduction. Information about the role of female sex hormones in the etiology of joint diseases in the literature is contradictory. Some studies have shown that estrogen is necessary for an intact TMJ structure. Women with temporomandibular joint dysfunction and pain disorders (TMD) exhibit a wide range of behavioral and psychosocial symptoms, including increased stress, anxiety, sadness, and somatization. The scores of some TMD syndrome personality traits, such as hysteria and depression, were only slightly lower compared to those of patients with psychiatric disorders, and even the severity of somatic symptoms of women with TMD was higher compared to patients with psychiatric disorders, suggesting that their psychological status was similar to patients with psychiatric disorders. **Goal.** Based on the analysis of literary sources, determine the relationship between psychosocial symptoms and dysfunctional pain disorders of the temporomandibular joint in women. The studies presented in the paper aimed to compare pain intensity, heart rate variability (HRV), psychological factors, and saliva cortisol levels in TMD patients and found that pain intensity and psychological distress in the TMD Group were significantly higher; and pain intensity showed a positive correlation with psychological stress. **Materials and methods.** Information search and analysis of scientific sources was carried out using scientometric databases Web of Science, PubMed, Google Scholar over the last 10 years. **Conclusion.** Consideration of psychological factors, including stress, is necessary during the examination of women with TMJ diseases, and the treatment of TMD should be multidisciplinary with the involvement of relevant specialists.

Key words: dysfunctional and painful disorders of the temporomandibular joint, female sex hormones, stress, masticatory dysfunction.

Відомості про роль жіночих статевих гормонів в етіології захворювань суглобів в літературі суперечливі. Деякі дослідження показали, що естроген необхідний для неушкодженої структури СНЩС [1–3].

Естроген, основний жіночий статевий гормон, відіграє вирішальну роль у підтримці репродуктивного здоров'я, щільності кісткової тканини та серцево-судинної функції [4–6]. Рецептори естрогену присутні в різних тканинах, включаючи яєчники, матку, груди, мозок і кістки. Зв'язуючись із цими рецепторами, естроген регулює експресію генів і модулює клітинну активність [7]. У контексті замісної гормональної терапії (ЗГТ) естроген допомагає полегшити симптоми менопаузи, такі як припливи, сухість піхви та перепади настрою. Це також допомагає запобігти остеопорозу, сприяючи формуванню кісток і пригнічуючи резорбцію кісток [8]. Крім того, естроген благотворно впливає на ліпідний обмін, розширення кровоносних судин і когнітивну функцію [9].

Згідно досліджень, проведених Ivković N. І співавт. зареєстрований біль зменшувався з перебігом вагітності і був найнижчим на 36-му тижні вагітності. Жінки в період хірургічної менопаузи повідомили про вищу інтенсивність болю, а також більше труднощів із жуванням і прийомом твердої та м'якої їжі порівняно з іншими суб'єктами. Симптоми депресії та соматизація були найнижчими серед жінок із пізнім терміном вагітності та найвищими серед жінок у менопаузі. Автор робить висновок, що ступінь хронічного болю, пов'язаного з TMJPDS, жувальна дисфункція, депресивні симптоми та соматизація є найвищими, коли рівень естрогену найнижчий [10].

Попередні дослідження виявили, що гормони яєчників мають значний вплив на ноцицептори в орофасціальній області, що змінює больовий процес у пацієнтів із синдромом TMJPDS. Було показано, що естроген підвищує рівень релаксину (гормону, який відповідає за розслаблення суглобів) і рівні ММП (що відповідають за ремоделювання тканин) у суглобовому хрящі та підвищує вразливість суглобового хряща до механічних травм [11]. Участь прогестерону в процесі розвитку TMJPDS була продемонстрована в попередніх дослідженнях через імуномодулюючі механізми шляхом зміни інтерлейкінів, інтерферонів і запальних і ноцицепторних відповідей [12].

Hasmet Yazıcı et al. виявили, що частота TMD була значно збільшена у пацієнтів із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Рівень прогестерону був значно знижений, хоча також були виявлені зміни інших запальних маркерів. У зв'язку з цим у процесі діагностики та лікування СПКЯ слід пам'ятати про супутню появу TMD через гормональні зміни [13].

За даними Abdrabuh, Abrar та ін. деякі структури СНЩС, включаючи суглобовий диск і хрящовий шар виростків, деградували після дефіциту естрогену. Проте спостерігалось невелике покращення товщини хрящового шару та проліферації хондроїдних клітин після замісної терапії естрогенами. Рівень естрогену був знижений у щурів з видаленням яєчників, і хоча ін'єкції естрогену підвищували рівень гормонів у крові, рівень не досяг рівня контрольної групи. Дефіцит естрогену погіршив деякі структури СНЩС, і після замісної терапії естрогеном спостерігається лише незначне відновлення [1].

Окрім впливу на жіночу репродуктивну систему, естрогени можуть впливати на функціонування всього організму різними способами [14]. Естрогени, впливаючи на лімбічну систему (відповідальну за поведінку та емоційний статус), знижують больовий поріг і підсилюють його сприйняття [15]. Той факт, що TMD стосується переважно жінок, є аргументом на користь потенційної ролі естрогенів у їхньому патомеханізмі, пік якого досягається у віці 20–45 років [16]. Щоб підтвердити роль прогестерону в етіопатогенезі ТМД, було проведено клінічне дослідження, в якому протягом 10 днів самкам щурів після видалення яєчників вводили зростаючі дози прогестерону, що призвело до полегшення болю при TMJPDS. Автори зробили оптимістичне припущення, що прогестерон можна призначати для профілактики та/або полегшення болю при TMJPDS [17]. У період вагітності та під час менструального циклу гормональні коливання викликають больові відчуття у пацієнтів із TMJPDS [18–19]. Коливання рівня естрогенів у дітородному віці може посилити міофасціальний біль, тоді як високий рівень естрогенів у вагітних жінок спричиняє гіперплазію ясен і пародонтит. У свою чергу низький рівень естрадіолу під час менопаузи сприяє розвитку дегенерації СНЩС, остеопорозу та резорбції альвеолярної кістки [20].

З фізіологічної точки зору, гормональні зрушення під час вагітності можуть спричинити структурні зміни, такі як набряк, у СНЩС та навколишніх структурах [20]. У систематичному огляді Minervini G. et al. досліджували поширеність TMJPDS у вагітних жінок і виявили, що вона не відрізняється між вагітними та невагітними жінками [21]. Жінки з TMD відчувають полегшення хворобливих відчуттів під час вагітності, коли відзначається підвищення гормонів вагітності: прогестерону, естрогенів і релаксину, які мають значний вплив на дегенерації СНЩС.

Релаксин, який виробляється лише під час вагітності, збільшує в'ялість і рухливість СНЩС, м'язів, сухожиль і зв'язок [22].

Патомеханізм впливу жіночих репродуктивних гормонів на жувальний орган до кінця не вивчений. 17- β естрадіол (Е2) відіграє основну роль у патогенезі ураження жувальних органів у жінок дітородного віку; він індукує виробництво матричної металопротеїнази (ММР9 і ММР13) у фіброзному хрящі СНЩС і призводить до його руйнування [23]. Li B, Guan G, Mei L, Jiao K, Li H. [66]

Дослідження пацієнтів, які приймають оральні контрацептиви (ОК), коли рівень екзогенних гормонів є постійним і нижчим за найнижчий рівень ендогенних гормонів, вказують на вирішальне вище сприйняття болю та тривале лікування цих пацієнтів. Gaynor SM. І співавт. вивчали зв'язок між використанням гормональних контрацептивів (ГК) і болісними симптомами, особливо тими, що пов'язані з головним болем і болісними скронево-нижньощелепними розладами. Отримані авторами результати свідчать про те, що ГК впливає на черепно-лицевий біль і що цей біль зменшується після припинення використання ГК [24]. Інші висновки зробили Lora VR et al. які заявили, що прийом ГК не був пов'язаний із TMD, і припустили відсутність впливу екзогенних гормонів на поріг болю [25], тоді як автори цього дослідження також спостерігали високий відсоток (92,3 %) супутніх захворювань TMJPSD у пацієнтів із низьким рівнем естрогенів, що підтверджує попередні дослідження [26]. Автори стверджують, що у пацієнок із порушеннями менструального циклу часто зустрічалися скронево-нижньощелепні порушення (92,3 %). Найбільш поширеним типом були внутрішньосуглобові ураження суглобів (68 %). Інші зареєстровані скарги включали біль у жувальних м'язах (44,62 %) та дегенеративні захворювання суглобів (12,3 %) [26].

Тривала гіпоестрогенемія при функціональній гіпоталамічній аменореї (ФНА) має глибокий вплив на багато систем організму, включаючи метаболічну, скелетну, нейропсихіатричну та репродуктивну системи. ФНА є поширеною причиною вторинної аменореї у молодих жінок у пременопаузі та призводить до важкої гіпоестрогенії [27]. Необхідно ширше поглянути на проблему з гормональної точки зору, пов'язаної не тільки з рівнем жіночих гормонів, а й з роботою гіпофіза та рівнем гормонів щитовидної залози.

Результати досліджень Galhardo, A. та ін. свідчать про те, що біль, викликаний TMJPSD, і симптоми менопаузи корелюють між собою, причому сильніше в пізньому переході до менопаузи [28].

З патогенетичної точки зору було відзначено вплив естрогену на хрящ, деякі дослідження продемонстрували його захисну дію на хрящ і кістку [29]. Примітно, що лікування естрогеном призвело до значного зменшення товщини хряща та збільшення вмісту протеогліканів. Ці результати свідчать про те, що естроген може відігравати певну роль у підтримці цілісності хряща СНЩС, потенційно пропонуючи можливість для лікування розладів СНЩС на основі естрогену [3].

Етіологія TMD є багатофакторною, і особливості, пов'язані з тривогою, депресією та психічними розладами, можуть сприяти схильності, виникненню та прогресуванню TMD. У пацієнтів із хронічним болем знижена здатність до адаптації та розвитку способів подолання, тоді як суїцидальна поведінка (суїцидальні думки, спроби самогубства та завершення суїциду) зросла [30–31].

Пацієнти з TMD демонструють широкий спектр поведінкових і психосоціальних симптомів, включаючи підвищений стрес, тривогу, смуток і соматизацію. Jerele та ін. порівняли психологічний статус пацієнтів із TMD з тими, у кого діагностовано психічні розлади, і виявили, що бали деяких особистісних рис синдрому TMD, таких як істерія та депресія, були лише трохи нижчими порівняно з показниками пацієнтів з психічними розладами, і навіть тяжкість соматичних симптомів пацієнтів із TMD була вищою порівняно з пацієнтами з психічними розладами, що свідчить про те, що психологічний статус пацієнтів із TMD був подібним до пацієнтів із психічними розладами [32]. Попередні дослідження показали, що ймовірність TMD у тривожних і депресивних людей вища, ніж у нормальних людей [33].

Стрес, тривога та інші психологічні фактори викликають м'язову гіперактивність і м'язову втому з появою м'язових спазмів і такими наслідками: контрактура, оклюзійна дисгармонія, внутрішні розлади та дегенеративний артрит [34–35]. Ці фактори можуть змінити оклюзійну схему жувального циклу таким чином, що ці зміни є скоріше результатом TMD, а не провокуючим фактором. Американська психологічна асоціація зазначає, що м'язова напруга є рефлекторною реакцією на стрес і захищає тіло від травм або болю [36]. Дослідження показали вищу активність жувальних м'язів у людей з високим рівнем стресу [37], що може бути одним із факторів схильності до скронево-нижньощелепних розладів [38]. Хронічний стрес і підвищений рівень

кортизолу можуть знизити рівень естрогену, прогестерону та тестостерону, викликаючи гормональний дисбаланс.

Kouba BR et al. було продемонстровано участь центрального та периферичного запалення в патогенезі та прогнозі великого депресивного розладу (MDD). Збільшення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (IL)-1 β , IL-6, IL-18 і TNF- α) в осіб з депресією може викликати нейрозапальні процеси та периферичне запалення [39].

Wilkowicz, Wiktor і співавтори стверджують, що підвищений рівень стресу у пацієнтів із ТМД пов'язаний із підвищеним рівнем кортизолу, гіперактивністю осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркової залози (НРА) та підвищенням біоелектричної активності жувальних м'язів [40]. За даними Usenko O. та ін. у нейроендокринних механізмах розвитку стресу беруть участь такі гормони, як кортизол, дегідроепіандростерон, адреналін і норадреналін. Ці гормони регулюють і контролюють стресову реакцію, відображаючи етапи її перебігу та адаптаційні можливості організму. Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі має важливе значення в регуляції як гострого, так і хронічного стресу [41].

Інтенсивний тривалий стрес може мати негативний вплив на здоров'я. Кортизол виділяється під час стресової події. Цей гормон є незамінним кортикостероїдом, який бере участь у відновленні гомеостазу, але він може бути шкідливим, коли організм піддається частому стресу [42]. Люди реагували на результати стресу збільшенням експресії адренокортикотропного гормону (АКТГ) і кортизолу. Зростає кількість доказів, які вказують на роль осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркової залози (НРА) у патофізіологічному розвитку ТМД [40]. Система осі НРА є основною віссю ендокринної депресії у людей. При стимуляції гіпоталамус виділяє кортикотропін-рилізінг-гормон (CRH), у відповідь на який гіпофіз виділяє адренкортикотропний гормон (АКТГ). Це стимулює секрецію кортизолу з кори надниркових залоз. Біль на обличчі може бути сильнішим стимулом для активації НРА-осі, ніж біль в інших частинах тіла [43–44]. Згідно досліджень, проведених Staniszewski K. та ін. пацієнти з ТМД мають активовану вісь НРА. Показники тривоги/депресії та катастрофічного болю були значно вищими в групі ТМД, і вони потенційно можуть вказувати на хронічне підвищення регуляції осі НРА [45].

В останні роки зростає інтерес до психологічних аспектів симптомів ТМД. Ці аспекти можна кількісно визначити за допомогою опитувальників, які оцінюють тривожність, стрес, депре-

сію та катастрофічність. Однак, на додаток до цих самооцінених показників, ендокринологічні параметри ранкової слини також можуть надати уявлення про рівень стресу. Кортизол плазми є надійним засобом оцінки осі НРА, як і кортизол слини [46]. Основними перевагами кортизолу слини перед сироваткою є можливість неінвазивного та нестресового взяття проб. Наведені дані про взаємозв'язок між рівнем кортизолу в слині та ТМД у кількох різних дослідженнях [47–51]. Численні дослідження, показало, що люди з ТМД мають більш високий рівень кортизолу в слині, ніж ті, хто не має ТМД. Це може бути наслідком стресу, тривоги та депресії [49, 52–54]. У пацієнтів із ТМД із депресією порівню з пацієнтами із ТМД без депресії, рівні кортизолу були значно вищими вранці порівняно з вечірніми. Серед пацієнтів із ТМД без депресії жінки мали більш високі ранкові та вечірні рівні кортизолу в слині, ніж чоловіки. Подібним чином у пацієнтів із ТМД із депресією жінки мали вищі ранкові рівні кортизолу в слині, ніж чоловіки і високі рівні кортизолу в слині ввечері порівняно із чоловіками [50].

Chinthakanan та ін. вивчали пацієнтів із ТМД обох статей, які відчували біль протягом принаймні трьох місяців та повідомили, що рівні кортизолу в слині в групі ТМД не корелювали з оцінкою за візуальною аналоговою шкалою (VAS) [55]. Цей висновок узгоджується з даними Kobayashi та ін., які продемонстрували, що рівні кортизолу в слині не корелюють із легким болем ТМД, але існує позитивна кореляція між помірним і сильним болем ТМД та рівнями кортизолу в слині [56]. Тривалість ТМД може пояснити, чому результати дослідження відрізнялися. У дослідженні Vrbancovic E. та ін. пацієнти відчували біль, що тривав більше шести місяців; отже, вищий кортизол може означати компенсаторне підвищення функції осі НРА [57]. Узагальнені дослідження показують, що жінки та чоловіки відрізняються в певних аспектах обробки стресу та впливу травми, але в результаті чоловіки не мають меншого ризику захворювання. Навпаки, частота депресивних розладів у чоловіків видається заниженою через нетиповий прояв симптомів [58].

Park S. et al. досліджували зв'язок між скронево-нижньощелепними розладами і психологічними факторами відповідно до статі у великій репрезентативній вибірці. Учасники надавали демографічну, соціально-економічну та поведінкову інформацію та відповідали на анкети, в яких оцінювали стан психічного здоров'я щодо сприйманого стресу, розладів настрою, суїцидальних думок і діагнозу депресії. Дослідження пока-

зали, що у чоловіків відчутний стрес був сильно пов'язаний із TMD. Однак у жінок не тільки відчутний стрес, але й суїцидальні думки показали значно високі показники TMD [59].

Крім того, наявні дані показали, що пацієнти, у яких лікування TMD було менш ефективним повідомили про сильніші психологічні симптоми з нездатністю реалізувати адаптивну поведінку, на додаток до негативних очікувань щодо власної здатності контролювати біль, і цей стан може призвести до суїцидальних думок [60–61]. Запальні цитокіни, що виділяються в синовіальну рідину TMD у запалених ділянках, можуть брати участь у посиленні запалення, переході до хронічного перебігу та розвитку психіатричних супутніх захворювань [62–64].

Для перевірки гіпотези про позитивний кореляційний зв'язок між вираженістю TMD, ЕМГ-активністю жувальних м'язів та рівнем кортизолу Tosato Jde P. та ін. дослідили кореляцію рівня кортизолу в слині з діяльністю жувальних і передніх скроневих м'язів пацієнтів з різними ступені TMD. Були виявлені позитивні кореляції між ступенем скронево-нижньощелепного розладу, електроміографічною активністю та кортизолом у слині: оскільки жінки з більш серйозним скронево-нижньощелепним розладом мали більшу електричну активність у аналізованих м'язах, особливо переднього скроневого м'яза, і вищі рівні кортизолу [37].

Дослідження, проведене Chinthakanan S і співавт. мало на меті порівняти інтенсивність болю, варіабельність серцевого ритму (BCP), психологічні фактори та рівень кортизолу в слині у пацієнтів TMD та виявили, що інтенсивність болю та психологічний дистрес у групі TMD були значно вищими, а інтенсивність болю показала позитивну кореляцію з психологічним стресом. Отже, в групі TMD спостерігалось зниження BCP із вищим психологічним стресом і підвищеним рівнем кортизолу в слині. Тому пацієнти з TMD можуть отримати користь від втручання, які можуть відновити функцію ВНС і баланс стресу [65].

Аналізуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що врахування психологічних факторів, включаючи стрес, є необхідним під час обстеження пацієнтів із захворюваннями СНЩС, а лікування TMD має бути мультидисциплінарним із залученням відповідних фахівців.

Література:

1. Abdrabuh, Abrar Baljon, & Kamilya Alyami, Yagoub. (2020). Impact of Estrogen Therapy on Temporomandibular Joints of Rats: Histological and

Hormone Analytical Study. *The Saudi Dental Journal*. 33. DOI: 10.1016/j.sdentj.2020.07.006

2. Farzin, M., Taghva, M., & Baboie, M. (2018). Comparison of temporomandibular disorders between menopausal and non-menopausal women. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.*, 44(5), 232–236. doi: 10.5125/jkaoms.2018.44.5.232

3. Robinson, J. L., Soria, P., Xu, M., Vrana, M., Luchetti, J., Lu, H. H., Chen, J., & Wadhwa, S. (2018). Estrogen Promotes Mandibular Condylar Fibrocartilage Chondrogenesis and Inhibits Degeneration via Estrogen Receptor Alpha in Female Mice. *Sci Rep.*, 8(1), 8527. doi: 10.1038/s41598-018-26937-w

4. Emmanuelle, N. E., Marie-Cécile, V., Florence, T., Jean-François, A., Françoise, L., Coralie, F., & Alexia, V. (2021). Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci*, 22(4), 1568. doi: 10.3390/ijms22041568

5. Valdes, A., & Bajaj, T. (2023). Estrogen Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL).

6. Chen, P., Li, B., & Ou-Yang, L. (2022). Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 839005. doi: 10.3389/fendo.2022.839005

7. (2022). The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 29(7), 767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028

8. De Franciscis, P., Colacurci, N., Riemma, G., Conte, A., Pittana, E., Guida, M., & Schiattarella, A. (2019). A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Kaunas)*, 55(9), 544. doi: 10.3390/medicina55090544

9. Amirkashani, D., Rohani, F., Khodadost, M., Hoseini, R., Alidoost, H., & Madani, S. (2022). Estrogen replacement therapy: effects of starting age on final height of girls with chronic kidney disease and short stature. *BMC Pediatr.*, 22(1), 355. doi: 10.1186/s12887-022-03406-y

10. Ivković, N., Racic, M., Lecic, R., Bozovic, D., & Kulic, M. (2018). Relationship Between Symptoms of Temporomandibular Disorders and Estrogen Levels in Women With Different Menstrual Status. *J Oral Facial Pain Headache*, 32(2), 151–158. doi: 10.11607/ofph.1906

11. Jie, Liu, Raouf, & A. Khalil (2017). Chapter Ten – Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigational and Therapeutic Tools in Unrestrained Tissue Remodeling and Pathological Disorders, Editor(s): Raouf A. Khalil, Progress in Molecular Biology and Translational Science, Academic Press, 148, 355-420, ISSN 1877–1173, ISBN 780128127766, doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.003

12. Shah, N. M., Lai, P.F., Imami, N., & Johnson, M. R. (2019). Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 198. doi: 10.3389/fendo.2019.00198

13. Hasmet Yazici, Mine Islimye Taskin, Gurhan Guney, Adnan Adil Hismiogullari, Erhan Arslan, & Kamil Gokce Tulaci. (2021). The novel relationship between polycystic ovary syndrome and temporomandibular joint disorders, *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 122(6), 544–548, ISSN 2468-7855, doi: 10.1016/j.jormas.2020.10.008
14. Berger, M., Szalewski, L., Bakalczuk, M., Bakalczuk, G., Bakalczuk, S., & Szkutnik, J. (2015). Association between estrogen levels and temporomandibular disorders: a systematic literature review. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*, 14(4), 260–270.
15. Sun, L. H., Zhang, W. X., Xu, Q., Wu, H., Jiao, C. C., & Chen, X. Z. (2019). Estrogen modulation of visceral pain. *J Zhejiang Univ Sci B*, 20(8), 628–636. doi: 10.1631/jzus.B1800582
16. Bueno, C. H., Pereira, D. D., Pattussi, M. P., Grossi, P. K., & Grossi, M. L. (2018). Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: a systematic review and meta-analysis. *Journal of oral rehabilitation*, 45(9), 720–729.
17. Bi, R. Y., Zhang, X. Y., Zhang, P., Ding, Y., & Gan, Y. H. (2020). Progesterone Attenuates Allodynia of Inflamed Temporomandibular Joint through Modulating Voltage-Gated Sodium Channel 1.7 in Trigeminal Ganglion. *Pain Res Manag*, 6582586. doi: 10.1155/2020/6582586
18. Jedynak, B., Jaworska-Zaremba, M., Grzechocińska, B., Chmurska, M., Janicka, J., & Kostrzewa-Janicka, J. (2021). TMD in Females with Menstrual Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 18(14): 7263. doi: 10.3390/ijerph18147263
19. Minervini, G., Marrapodi, M. M., La Verde, M., Meto, A., Siurkel, Y., Ronsivalle, V., & Cicciù, M. (2024). Pregnancy related factors and temporomandibular disorders evaluated through the diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) axis II: a cross sectional study. *BMC Oral Health*, 24(1), 226. doi: 10.1186/s12903-024-03930-6
20. Robinson, Jennifer & Johnson, Pamela & Kister, Karolina & Yin, Michael & Chen, Jing & Wadhwa, Sunil. (2019). Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology. *Odontology*, 108. 10.1007/s10266-019-00439-1
21. Minervini, G., Franco, R., Marrapodi, MM., Fiorillo, L., Cervino, G., & Cicciù M. (2023). Prevalence of temporomandibular disorders in children and adolescents evaluated with Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: A systematic review with meta-analysis. *J Oral Rehabil.*, 50(6), 522–530. doi: 10.1111/joor.13446
22. Navya Praval, E., Are Anusha, B. Sathvika, Asra Jabeen & Maryam (2022). Relaxin: a multifunctional hormone. *Journal of population therapy and clinical pharmacology*. 29, 03 (September 2022), 379–387. DOI: <https://doi.org/10.53555/jptcp.v29i03.3476>
23. Jedynak, B., Jaworska-Zaremba, M., Grzechocińska, B., Chmurska, M., Janicka, J., & Kostrzewa-Janicka, J. (2021). TMD in Females with Menstrual Disorders. *Int J Environ Res Public Health*, 18(14):7263. doi: 10.3390/ijerph18147263
24. Gaynor, S. M., Fillingim, R. B., Zolnoun, D. A., Greenspan, J. D., Maixner, W., Slade, G. D., Ohrbach, R., & Bair, E. (2021). Association of Hormonal Contraceptive Use with Headache and Temporomandibular Pain: The OPFERA Study. *J Oral Facial Pain Headach*, 35(2), 105–112. doi: 10.11607/ofph.2727
25. Lora, V. R. M. M., Canales, G. D. L. T., Gonçalves, L. M., Meloto, C. B., & Barbosa, C. M. R. (2016). Prevalence of temporomandibular disorders in postmenopausal women and relationship with pain and HRT. *Brazilian oral research*, 30, e100.
26. Jaworska-Zaremba, M., Jedynak, B., Jolanta, K. J., & Mierzwińska-Nastalska, E. (2019). Temporomandibular disorders in patients with female sex hormones disorders. *Prosthodontics*, 69(4), 394–400.
27. Pedreira, C. C., Maya, J., & Misra, M. (2022). Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13, 953180. doi: 10.3389/fendo.2022.953180
28. Galhardo, Alessandra Pucci Mantelli, Mukai, Marcia Katsuyoshi, Baracat, & Maria Cândida P. et al. (2022). Does temporomandibular disorder correlate with menopausal symptoms? *Menopause*, 29(6), 728–733. DOI: 10.1097/GME.0000000000001962
29. Xu, X., Li, X., Liang, Y., Ou, Y., Huang, J., Xiong, J., Duan, L., & Wang, D. (2019). Estrogen Modulates Cartilage and Subchondral Bone Remodeling in an Ovariectomized Rat Model of Postmenopausal Osteoarthritis. *Med Sci Monit*, 25, 3146–3153. doi: 10.12659/MSM.916254
30. Dibello, V., Panza, F., Mori, G., Ballini, A., Di Cosola, M., Lozupone, M., Dibello, A., Santarcangelo, F., Vertucci, V., Dioguardi, M., & Cantore, S. (2022). Temporomandibular Disorders as a Risk Factor for Suicidal Behavior: A Systematic Review. *J Pers Med.*, 12(11), 1782. doi: 10.3390/jpm12111782
31. Noyman-Veksler, G., Lerman, S. F., Joiner, T. E., Brill, S., Rudich, Z., Shalev, H., & Shahar, G. (2017). Role of Pain-Based Catastrophizing in Pain, Disability, Distress, and Suicidal Ideation. *Psychiatry*, 80(2), 155–170. doi: 10.1080/00332747.2016.1230984
32. Jerele, C., Avsenik, J., & Šurlan Popović, K. (2021). MRI characteristics of the asymptomatic temporomandibular joint in patients with unilateral temporomandibular joint disorder. *Oral Radiol.*, 37(3), 469–475. doi: 10.1007/s11282-020-00483-6
33. Zeng, D. L., Liu, Y., Zhang, Z. G., & Cui, M. Y. (2020). Application of arthrography with cone-beam CT imaging in the diagnosis of temporomandibular disorders. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 55(9), 634–638. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20200611-00331
34. Tassani, S., Font-Llagunes, J. M., González Ballester, M. Á., & Noailly, J. (2019). Muscular tension

- significantly affects stability in standing posture. *Gait Posture*, 68, 220–226. doi: 10.1016/j.gaitpost.2018.11.034
35. Chemelo, VDS., Nê, YGS., Frazão, DR., de Souza-Rodrigues, RD., Fagundes, NCF., Magno, MB., da Silva, CMT., Maia, LC., & Lima, RR. (2020). Is There Association Between Stress and Bruxism? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.*, 11, 590779. doi: 10.3389/fneur.2020.590779
36. American Psychological Association-the effects of stress on the body. Available online: <https://www.apa.org/topics/stress-body>
37. Tosato Jde, P., Caria, P. H., Gomes, C. A., Berzin, F., Politti, F., Gonzalez Tde, O., & Biasotto-Gonzalez, D.A. (2015). Correlation of stress and muscle activity of patients with different degrees of temporomandibular disorder. *J Phys Ther Sci.*, 27(4), 1227–31. doi: 10.1589/jpts.27.1227
38. Zieliński, G., Suwała, M., Ginszt, M., Szkutnik, J., & Majcher, P. (2018). Bioelectric activity of mastication muscles and the functional impairment risk groups concerning the masticatory muscles. *Acta Bioeng Biomech.*, 20(4), 161–166.
39. Kouba, B. R., de Araujo Borba, L., Borges de Souza, P., Gil-Mohapel, J., & Rodrigues, A. L. S. (2024). Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. *Cells*, 13(5), 423. doi: 10.3390/cells13050423
40. Wilkiewicz, Wiktor & Dolina, Aleksandra & Zieliński, Grzegorz & Gawda, Piotr. (2020). The impact of stress on psychological and physiological aspects of health of patients with TMD: A literature review from 2015–2020. *Polish Annals of Medicine*, 28(1). doi: 10.29089/2020.20.00116
41. Usenko, O., Khomenko, I., Kovalenko, A., Nehoduiko, V., Misyura, K., & Zabronsky, A. (2024). Endocrine dysfunction in the pathogenesis of combat surgical trauma and post-traumatic stress disorder (scientific review). *Emergency medicine*, 20(1), 2–12. doi: 10.22141/2224-0586.20.1.2024.1652
42. Knezevic, E., Nenic, K., Milanovic, V., & Knezevic, NN. (2023). The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*, 12(23), 2726. doi: 10.3390/cells12232726
43. DeMorrow, S. (2018). Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease. *Int J Mol Sci*, 19(4), 986. doi: 10.3390/ijms19040986
44. Miller, WL. (2018). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Horm Res Paediatr.*, 89(4), 212–223. doi: 10.1159/000487755
45. Staniszewski, K., Lygre, H., Bifulco, E., Kvinnsland, S., Willassen, L., Helgeland, E., Berge, T., & Rosén, A. (2018). Temporomandibular Disorders Related to Stress and HPA-Axis Regulation. *Pain Res Manag.*, 7020751. doi: 10.1155/2018/7020751
46. Langelaan, M. L. P., Kisters, J. M. H., Oosterwerff, M. M., & Boer, A. K. (2018). Salivary cortisol in the diagnosis of adrenal insufficiency: cost efficient and patient friendly. *Endocr Connect.*, 7(4), 560–566. doi: 10.1530/EC-18-0085
47. Bozovic, Djordje Ivkovic, Nedeljka Racic, Maja & Ristic, Sinisa. (2017). Salivary cortisol responses to acute stress in students with myofascial pain. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 146. 172–172. doi: 10.2298/SARH161221172B.
48. Rosar, J. V., Barbosa, T. S., Dias, I. O. V., Kobayashi, F. Y., Costa, Y. M., Gavião, M. B. D., Bonjardim, L. R., & Castelo, P. M. (2017). Effect of interocclusal appliance on bite force, sleep quality, salivary cortisol levels and signs and symptoms of temporomandibular dysfunction in adults with sleep bruxism. *Arch Oral Biol.*, 82, 62–70. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.05.018
49. Eslami, Hosein & Azizi, Bitā & Katebi, Katayoun & Hoseini, Zahra. (2023). Association Between Temporomandibular Joint Disorders and Salivary Cortisol Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shiraz E-Medical Journal*. 24. doi: 10.5812/semj-137608
50. Goyal, Gaurav & Gupta, Deepak & Pallagatti, Shambulingappa. (2020). Salivary cortisol could be a promising tool in the diagnosis of temporomandibular disorders associated with psychological factors. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*. 32. 354. doi: 10.4103/jiaomr.jiaomr_83_20
51. Alam, Mohammad Zaman, Mahmud Alqhtani, Nasser Alqahtani, Abdullah Alqahtani, Fawaz Cicciù, & Marco Minervini, Giuseppe. (2023). Salivary Biomarkers and Temporomandibular Disorders: A Systematic Review conducted according to PRISMA guidelines and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Journal of oral rehabilitation*. 51. doi: 10.1111/joor.13589
52. Lu, Lin Yang, Bo Li, & Menghuan Bao, Baicheng. (2022). Salivary cortisol levels and temporomandibular disorders – A systematic review and meta-analysis of 13 case-control studies. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 21. 1341–1349. doi: 10.4314/tjpr.v21i6.30
53. Cheon, Chan-Young Park, Hyun-Jeong Ryu, & Jiwon Ahn, Jong-Mo. (2022). Comparative Analysis of Salivary Cortisol in Young Adult Patients with Temporomandibular Disorders. *Journal of Oral Medicine and Pain*. 47. 183–188. doi: 10.14476/jomp.2022.47.4.183
54. Alresayes, Saad Al-Aali, Khulud Javed, Fawad Mokeem, Sameer & Vohra, & Fahim Abduljabbar, Tariq. (2021). Assessment of self-rated pain perception and whole salivary cortisol levels among adolescents with and without temporomandibular disorders. *CRANIO®*. 42. doi: 10.1080/08869634.2021.1899697
55. Chinthakanan, S., Laosuwan, K., Boonyawong, P., Kumfu, S., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, SC. (2018). Reduced heart rate variability and increased saliva cortisol in patients with TMD. *Arch Oral Biol.*, 90, 125–129. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.03.011

56. Kobayashi, F. Y., Gavião, M. B. D., Marquezin, M. C. S., Fonseca, F. L. A., Montes, A. B. M., Barbosa, T. S., & Castelo, P. M. (2017). Salivary stress biomarkers and anxiety symptoms in children with and without temporomandibular disorders. *Braz Oral Res.*, 31, 78. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0078
57. Vrbanović, E., Alajbeg, IZ., Vuletić, L., Lapić, I., Rogić, D., Andabak Rogulj, A., Illeš, D., Knezović Zlatarić, D., Badel, T., & Alajbeg, I. (2018). Salivary Oxidant/Antioxidant Status in Chronic Temporomandibular Disorders Is Dependent on Source and Intensity of Pain – A Pilot Study. *Front Physiol.*, 9, 1405. doi: 10.3389/fphys.2018.01405
58. Friedel, E., Abels, I., Henze, GI., Haering, S., Buspavanich, P., & Stadler, T. (2024). Die Depression im Spannungsfeld der Geschlechterrollen [Depression in the field of tension of gender roles]. *Nervenarzt*, 95(4), 298–307. doi: 10.1007/s00115-024-01616-6
59. Park, S., Heo, HA., Yun, KI., & Pyo, SW. (2022). High prevalence of stress and suicidal ideation in women with temporomandibular disorder: A population-based cross-sectional survey. *Cranio*, 40(2), 174–180. doi: 10.1080/08869634.2020.1721174
60. Bertoli, E., & de Leeuw, R. (2016). Prevalence of Suicidal Ideation, Depression, and Anxiety in Chronic Temporomandibular Disorder Patients. *J Oral Facial Pain Headache*, 30(4), 296–301. doi: 10.11607/ofph.1675
61. de Heer, EW., Ten Have, M., van Marwijk, HWJ., Dekker, J., de Graaf, R., Beekman, ATF., & van der Feltz-Cornelis, CM. (2018). Pain as a risk factor for suicidal ideation. A population-based longitudinal cohort study. *Gen Hosp Psychiatry*, 63, 54–61. doi: 10.1016/j.genhosppsych.11.005.
62. IbiM. (2019). Inflammation and Temporomandibular Joint Derangement. *Biol Pharm Bull*, 42(4), 538–542. doi: 10.1248/bpb.b18-00442
63. Shrivastava, M., Battaglino, R., & Ye, L. (2021). A comprehensive review on biomarkers associated with painful temporomandibular disorders. *Int J Oral Sci.*, 13(1), 23. doi: 10.1038/s41368-021-00129-1
64. Ulmner, M., Sugars, R., Naimi-Akbar, A., Alstergren, P., & Lund, B. (2022). Cytokines in temporomandibular joint synovial fluid and tissue in relation to inflammation. *J Oral Rehabil.*, 49(6), 599–607. doi: 10.1111/joor.13321
65. Chinthakanan, S., Laosuwan, K., Boonyawong, P., Kumfu, S., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, SC. (2018). Reduced heart rate variability and increased saliva cortisol in patients with TMD. *Arch Oral Biol.*, 90, 125–129. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.03.011
66. Li B, Guan G, Mei L, Jiao K, Li H. (2021). Pathological mechanism of chondrocytes and the surrounding environment during osteoarthritis of temporomandibular joint. *J Cell Mol Med.*, 25(11), 4902–4911. doi: 10.1111/jcmm.16514