

Анализ факторов местной защиты в полости рта у больных ревматоидным артритом (сравнительное клинико-иммунологическое и биохимическое исследование)

Д.Р. АВАКОВА*, аспирант

А.В. МИТРОНИН*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой

Н.В. ТОРОПЦОВА***, руководитель лаборатории остеопороза
отдела метаболических заболеваний костей и суставов, д.м.н.

В.В. ЖИГУЛИНА**, к.м.н., доцент

*Кафедра кариесологии и эндодонтии

**Кафедра биохимии

ФГБОУ ВО Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ

***ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Analysis of local protection factors in the patient of the mouth in patients with rheumatoid arthritis (a comparative clinical-immunological and biochemical study)

D.R. AVAKOVA, A.V. MITRONIN, N.V. TOROPTSOVA, V.V. ZHIGULINA

Резюме

Целью исследования явился сравнительный анализ состояния ряда факторов неспецифической и специфической иммунной защиты в полости рта у больных ревматоидным артритом (РА). В слепом контролируемом исследовании приняли участие 75 добровольцев обоего пола в возрасте от 35 до 44 лет, поровну распределенных в три группы. В группе 1 были больные с впервые выявленным РА, во группе 2 – больные хроническим генерализованным пародонтитом и множественным кариесом зубов без сопутствующей общей соматической патологии, в группе 3 – практически здоровые пациенты с индексом КПУ < 10. Изучали в ротовой жидкости концентрацию лизоцима, неоптерина, γ -интерферона, эластазы нейтрофилов, тиоловый статус и ИЛ-4.

Выявлено, что при 100% распространенности кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта у больных РА имелись явления гипосаливации, снижения концентрации в ротовой жидкости (РЖ) лизоцима, ИЛ-4 и тиолового статуса. Наоборот, отмечено увеличение уровней неоптерина, γ -интерферона и эластазы.

Сделан вывод о снижении активности местного клеточного и гуморального иммунитета в полости рта у больных РА, в частности, увеличении протеолитической активности РЖ и снижении ее антиоксидантной защиты. Рекомендовано профилактические и лечебные стоматологические мероприятия у больных РА в первую очередь направлять на стимуляцию слюноотделения и минимизацию цитотоксического иммунного ответа. Во вторую очередь – на снижение протеолитической активности смешанной слюны и повышение антиоксидантной защиты тканей пародонта и слизистой оболочки.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, факторы защиты в полости рта.

Abstract

The aim of the study was a comparative analysis of a number of factors of nonspecific and specific immune defense in the oral cavity in patients with rheumatoid arthritis (RA). In a blindly controlled study, 75 volunteers of both sexes aged 35-44 years, equally divided into three groups, participated. In group 1 there were patients with newly diagnosed RA, in group 2 - patients with chronic generalized periodontitis and multiple caries of teeth without concomitant general somatic pathology, in group 3 - practically healthy patients with CFR < 10. The concentration of lysozyme, neopterin, γ -interferon, neutrophil elastase, thiol status and IL-4 was studied in the oral fluid.

It was revealed that at 100% prevalence of dental caries and inflammatory periodontal diseases in RA patients there were hypo salivation phenomena, a decrease in the concentration in oral liquid (OL) lysozyme, IL-4 and thiol status. On the contrary, there was an increase in the levels of neopterin, γ -interferon and elastase.

It was concluded that the activity of local cellular and humoral immunity in the oral cavity decreased in patients with RA, in particular, the increase in proteolytic activity of OL and the decrease in its antioxidant protection. Recommended preventive and therapeutic dental activities in patients with RA primarily focus on stimulating salivation and minimizing the cytotoxic immune response. In the second turn - to reduce the proteolytic activity of mixed saliva and increase the anti-oxidant protection of periodontal and mucosal tissues.

Key words: rheumatoid arthritis, factors of protection in the oral cavity.

По данным ВОЗ, ревматоидным артритом (РА) страдает не менее 1% населения земного шара. РА – ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным

артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов [3, 5, 10]. Важной задачей остается изучение взаимосвязи заболеваний зубочелюстной системы, в частности твердых тканей зубов и тканей пародонта, с ревматоидным артритом [1, 8]. Отмеченное многими авторами снижение самоочищения полости рта при РА связано с нарушением коллоидных функций слюны, ухудшением ее антибактериального и защитного действий, а также со следствием трофических расстройств, нарушений обмена веществ, обусловленных течением основного заболевания [6, 7]. Это способствует активизации кариозного процесса. Причину поражения тканей пародонта при РА также видят в резком ухудшении гигиенического состояния полости рта, увеличении массы биопленки из-за плохой функции суставов кисти и височно-нижнечелюстных суставов, а также в преимущественном употреблении мягкой пищи из-за болей в суставах [9, 11]. Особенности развития заболеваний твердых тканей зубов, тканей пародонта и слизистой оболочки рта остаются до конца не изученными, что затрудняет детальное уточнение их патогенеза, позволившего бы разработать обоснованные меры профилактики и лечения [12, 13, 16]. Дискутируется вопрос о первичности этиологических факторов в прогрессировании множественного кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта при РА: что запускает цепочку патологических процессов – гипосаливация, нарушение самоочищения, дисбиоз, остеопороз или нарушение комплекса местной клеточной и гуморальной защиты [15]? Возможности современного биохимического и иммунологического анализа позволяют детальнее изучить механизм ответных реакций организма на те изменения, которые происходят в полости рта при РА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ состояния ряда факторов неспецифической и специфической иммунной защиты в полости рта у больных ревматоидным артритом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провели слепое контролируемое исследование с участием трех групп пациентов. Обследование больных РА (группа 1) проводили на базе лаборатории остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН. Остальные пациенты (группы 2 и 3) были обследованы в клинике кафедры кариесологии и эндодонтии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Все обследованные являлись добровольцами в возрасте от 35 до 44 лет (средняя возрастная группа ВОЗ). В каждой группе было по 25 человек обоего пола. В первую группу (основную) были включены больные с впервые диагностированным ревматическим поражением суставов (ревматоидным артритом), поставленные на

диспансерный учет, но еще не начавшие лечение по поводу этого заболевания (табл. 1).

Во вторую группу были подобраны больные хроническим генерализованным пародонтитом разной степени тяжести, имеющие при этом множественные кариозные поражения зубов (индекс КПУ > 10) без какой-либо выявленной общей соматической патологии. В третьей группе были добровольцы, которые были практически здоровыми, то есть не имели сопутствующих общих хронических соматических заболеваний, заболеваний пародонта, а индекс КПУ у них не превышал 10. Как правило, пациенты этой группы обращались к стоматологу по поводу единичных кариозных поражений или за консультацией по эстетическим проблемам. Таким образом третья группа являлась группой сравнения для первых двух групп, а вторая группа также еще группой сравнения для первой группы. Подбор пациентов с пародонтитом и множественным кариесом зубов во вторую группу был обусловлен тем, что эти же поражения были характерны и для больных РА, поэтому нам показалось небезынтересным сравнить эти две группы (двойной контроль).

У всех пациентов проводили детальный стоматологический осмотр с определением индекса КПУ. Состояние тканей пародонта оценивали с использованием компьютерной диагностической системы Florida Probe (США), позволяющей получать развернутую клиническую картину.

Биохимические и иммунологические исследования проводили с образцами ротовой жидкости (РЖ), которую забирали у обследуемых в утренние часы натощак. При этом оценивали скорость нестимулированного слюноотделения. Образцы кодировали и замораживали, а исследования проводили после набора всего материала.

Концентрацию лизоцима определяли по изменению мутности суспензии бактерий вида *Micrococcus lysodeikticus*, основанной на способности фермента расщеплять полисахариды клеточной стенки бактерий.

Неоптерин определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с набором реактивов Neopterin ELISA фирмы IBL (Германия) по методике, описанной в инструкции.

Концентрацию гамма-интерферона определяли также методом ИФА с использованием тест-системы «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ», производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия.

Концентрацию эластазы нейтрофилов изучали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы Human PMN Elastase Platinum ELISA, производства Bender MedSystems GmbH, Австрия.

Тиоловый статус определяли фотометрическим методом с использованием тест-системы Thiol status /

Таблица 1. Характеристика групп обследованных добровольцев

Группы	Характеристика	Мужчин	Женщин	Всего	Средний возраст (лет)
1	Больные ревматоидным артритом	6	19	25	42,8
2	Больные хроническим генерализованным пародонтитом, КПУ > 10	15	10	25	40,6
3	Практически здоровые добровольцы, КПУ < 10	12	13	25	41,3
Всего		33	42	75	В среднем 41,6

Sulfhydryl status assay, производства Immundiagnostik AG, Германия.

Концентрацию интерлейкина-4 оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «ИФА-IL-4», производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия.

Для статистической обработки данных использовали программный пакет Statistica 6.0. Такая обработка включала вычисление описательных статистик, анализ данных на нормальность распределения, исследование связей между параметрами и сравнение групп. Для оценки вероятности различий между средними показателями в группах использовали критерии Стьюдента и Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Независимый анализ полученных при обследовании добровольцев данных показал следующее. Распространенность кариеса зубов во всех трех группах составляла 100%. Средние значения индекса КПУ были: в группе 1 – $18,30 \pm 0,27$, в группе 2 – $15,10 \pm 0,18$ и в группе 3 – $7,40 \pm 0,14$. При этом у больных первой группы в отличие от остальных групп часто наблюдали пришеечную локализацию кариозных полостей, наличие нескольких полостей (две-три) на одном зубе (рис. 1).

У всех больных РА были диагностированы воспалительные заболевания пародонта. При этом катаральный гингивит наблюдали только у двух пациентов, все остальные обследованные имели хронический генерализованный пародонтит: легкой степени тяжести – у трех пациентов, средней степени – у четырех, и тяжелый – у шести человек, который сопровождался гноетечением из пародонтальных карманов, обнажением фуркаций корней, выраженной подвижностью зубов. Скорость нестимулированного слюноотделе-

ния в среднем составила: в группе 1 – $0,160 \pm 0,048$ мл/мин., в группе 2 – $0,360 \pm 0,088$ мл/мин. и в группе 3 – $0,420 \pm 0,114$ мл/мин. (различие между группами 1 и 3 статистически достоверно, $p < 0,05$).

Средние значения полученных биохимических и иммунологических показателей, характеризующих состояние факторов местной защиты в полости рта во всех трех группах, приведены в таблице 2.

Лизоцим, являясь универсальным компонентом неспецифической антибактериальной защиты, гидролизует гликозидные связи, имеющиеся в гетерополисахаридах клеточных мембран бактерий, содержащих мурамную кислоту; стимулирует функцию Т- и В-лимфоцитов; повышает адгезивные свойства иммунокомпетентных клеток; активирует систему комплемента; влияет на различные стадии фагоцитоза [2]. Определение активности лизоцима в РЖ в нашем исследовании показало, что у больных РА она была минимальной и отличалась от таковой в группе 3 – в 1,7 раза, а в группе 2 – в 2,3 раза ($p < 0,05$). Это свидетельствует о значительной редукции этого фактора защиты в РЖ у больных РА, которая, возможно, обусловлена существенным снижением слюноотделения.

Неоптерин является метаболитом нуклеиновых оснований, схожим по структуре с молекулой фолиевой кислоты. Он синтезируется преимущественно макрофагально-моноцитарными клетками под действием гамма-интерферона, поэтому отражает синтез этого важного цитокина иммунной системы. Высокие концентрации неоптерина отмечаются при цитотоксическом иммунном ответе [4]. Этот показатель мы анализировали вместе с показателем содержания в РЖ гамма-интерферона. Гамма-интерферон относится к группе провоспалительных цитокинов, большинство эффектов направлено на клеточные факторы иммунитета, спектр активности его широкий: он ак-

Рис. 1. Типичные поражения твердых тканей зубов у больных ревматоидным артритом (множественный пришеечный и циркулярный кариес)



Таблица 2. Результаты определения показателей в ротовой жидкости обследованных пациентов ($M \pm m$, n , p)

Показатели	Единицы измерения	Группы пациентов		
		1 ($n = 25$)	2 ($n = 25$)	3 ($n = 25$)
Лизоцим	мкг/мл	$32,70 \pm 2,10$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$74,20 \pm 2,53$ $p_3 < 0,05$	$55,40 \pm 2,66$
Неоптерин	нмоль/л	$11,90 \pm 1,29$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$8,30 \pm 1,09$ $p_3 < 0,05$	$5,20 \pm 0,83$
γ -интерферон	пг/мл	$0,8810 \pm 0,0532$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$0,7320 \pm 0,0421$ $p_3 < 0,05$	$0,2580 \pm 0,0335$
Эластаза	нг/мл	$519,30 \pm 35,92$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	$451,80 \pm 33,41$ $p_3 < 0,05$	$212,60 \pm 30,22$
Тиоловый статус	мкмоль/л	$34,70 \pm 7,28$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	$53,20 \pm 8,13$ $p_3 < 0,05$	$132,80 \pm 12,95$
IL-4	пг/мл	$0,0430 \pm 0,0107$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	$0,0860 \pm 0,0118$ $p_3 > 0,05$	$0,153 \pm 0,0328$

p_2 и p_3 – вероятность различий с группами 2 и 3, соответственно.

тивирует моноциты и макрофаги (в плане экспрессии молекул адгезии и продукции цитокинов), активирует НК-клетки (цитотоксичность), стимулирует пролиферацию и дифференцировку цитотоксических лимфоцитов (бывшие Т-киллеры) и др. [14]. Нам удалось выявить, что содержание неоптерина в РЖ у больных РА было в среднем в 1,4 раза больше, чем в группе 2, и в 2,3 раза больше, чем в группе 3 ($p < 0,05$). С показателями неоптерина коррелировали и показатели содержания гамма-интерферона в РЖ. В группе 1 они в среднем в 1,2 раза превышали аналогичные показатели в группе 2 и в 3,4 раза – показатели в группе 3 ($p < 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод о статистически достоверном наличии у больных РА выраженного цитотоксического иммунного ответа. Различие обеих показателей в группе 1 и группе 2 говорит о том, что этот ответ обусловлен не хроническим воспалительным процессом в тканях пародонта, а, скорее всего, характером общих иммунологических процессов, имеющих место в организме больных РА.

Эластаза нейтрофилов гидролизует эластин соединительной ткани. У больных РА в РЖ ее оказалось в среднем в 1,1 раза больше, чем во второй группе больных пародонтитом, и в 2,4 раза больше, чем в третьей группе практически здоровых ($p < 0,05$). Повидимому, это связано с наличием большого количества нейтрофилов в РЖ и их лизисом. В целом можно заключить, что у больных РА протеолитическая активность РЖ в 2,4 раза выше, чем у практически здоровых. А у больных хроническим пародонтитом без коморбидной патологии протеолитическая активность РЖ в 2,1 раза больше.

Среди антиоксидантов ведущая роль принадлежит глутатиону, который обладает антиоксидантными свойствами за счет тиоловых групп ($-SH$), отдающих свои протоны для восстановления окисленных липидов, белков и ДНК, образуя при этом дисульфидные связи. То есть высокое содержание восстановленного глутатиона (тиоловый статус), свидетельствует о

наличии антиоксидантной защиты, достаточной для предотвращения оксидативного стресса и связанных с ним повреждений липидов, белков и ДНК. Показатели тиолового статуса были достаточно выражены у практически здоровых пациентов 3-й группы. При хроническом генерализованном пародонтите (группа 2) среднее значение тиолового статуса оказалось в 2,5 раза меньше, а у больных РА – в 3,8 раза ($p < 0,05$). Столь существенное различие между группами свидетельствует о значительном подавлении у больных РА в РЖ антиоксидантной защиты. Это может являться одним из ведущих факторов развития у больных РА воспалительных заболеваний пародонта, повышения вирулентности ротовой биопленки и как результат – прогрессирования деминерализации твердых тканей зубов, изменений со стороны слизистой оболочки.

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) относится к группе противовоспалительных цитокинов, большинство его эффектов направлено на гуморальные факторы иммунитета, он регулирует дифференцировку нативных Т-хелперов (Th0) в направлении Th2 (стимулирующих гуморальный иммунный ответ), ингибирует продукцию ИЛ-12, что приводит к подавлению дифференцировки Th1 (стимулирующих клеточный иммунный ответ). Приведенные в таблице 2 данные говорят о том, что у больных РА количество ИЛ-4 в РЖ было статистически достоверно снижено по сравнению с пациентами без РА. Так, различие с группой 2 составило ровно 2 раза, а с группой 3 – в среднем 3,6 раза ($p < 0,05$). Это наблюдение говорит о необходимости у больных РА стимулировать дифференцировку макрофагов тканей пародонта и слизистой оболочки в сторону фенотипа M2 и в целом смещать ход иммунологических реакций в сторону Th2-ответа.

Благодаря наличию в проведенном исследовании двух групп сравнения — группы с хроническим пародонтитом и множественным кариесом зубов, а также практически здоровых, — удалось отделить влияние на изученные показатели именно наличия РА как фак-

тора, обуславливающего нарушение местных защитных систем в полости рта.

Резюмируя в комплексе полученные результаты сравнительного исследования, можно сделать следующие выводы:

1. У больных РА на фоне гипосаливации и нарушения самоочищения имеется 100% распространенность кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта. При этом содержание эластазы, а также тиоловый статус у них в ротовой жидкости могут определяться наличием хронического воспалительного процесса в тканях пародонта, влияющего на протеолитическую активность и антиоксидантную защиту смешанной слюны.

2. Активность местного клеточного и гуморального иммунитета в полости рта у больных ревматоидным артритом снижена, о чем свидетельствуют уменьшение содержания в ротовой жидкости лизоцима, интерлейкина-4 и повышение количества неоптерина и гамма-интерферона. Это может быть обусловлено особенностями протекания в организме при этом системном заболевании иммунологических процессов с манифестацией цитотоксических реакций.

3. Профилактические и лечебные стоматологические мероприятия у больных ревматоидным артритом в первую очередь должны учитывать имеющиеся особенности в состоянии местного клеточного и гуморального иммунитета в полости рта, провоцируемые пониженной саливацией и цитотоксическим иммунным ответом макроорганизма. Поэтому здесь могут оказаться полезны иммунокорректирующие мероприятия, направленные на усиление Th2-ответа в тканях пародонта и мягких тканях полости рта. Во вторую очередь необходимы мероприятия, направленные на снижение протеолитической активности смешанной слюны и повышение антиоксидантной защиты тканей пародонта и слизистой оболочки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашуров К. И., Гринин В. М. Состояние околозубных тканей у больных ревматоидным артритом и лиц без соматической патологии // Российский стоматологический журнал. 2011. №4. С. 5-6.
- Ashurov K. I., Grinin V. M. Sostojanie okolozubnih tkanei u bolnih reumatoidnim artritom i liz bez somaticheskoy patologii // Rossijskiy stomatologicheskij zhurnal. 2011. №4. S. 5-6.
2. Боринский Ю. Н., Румянцев В. А., Киченко С. М., Жигулина В. В. Биохимия полости рта в вопросах и ответах (Учебное пособие). — Тверь: РИЦ ТГМА, 2012. — 133 с.
- Borinskiy U. N., Rumyancev V. A., Kichenko S. M., Jigulina V. V. Biohimia polosti rta v voprosah i otvetah (Uchebnoe posobie). — Tver: RIZ TGMA, 2012. — 133 s.
3. Галкина О. П. Распространенность воспалительных заболеваний тканей пародонта у больных ювенильным ревматоидным артритом // Пародонтология. 2016. №3. С. 53-56.
- Galkina O. P. Rasprostranennost vospalitelnih zabolevany tkaney parodonta u bolnih uvenilnim revmatoidnim artritom // Parodontologia. 2016. №3. S. 53-56.

4. Дудина К. Р. с соавт. Неоптерин – потенциальный диагностический и прогностический маркер при инфекционных заболеваниях // Казан. мед. ж. 2014. Т. 95. №6. С. 938-943.
- Dudina K. R. s soavt. Neopterin – potencialniy diagnosticheskiy i prognosticheskiy marker pri infekzionnih zabolevaniyah // Kazan. med. zh. 2014. T. 95. №6. S. 938-943.
5. Ревматоидный артрит: Учебно-методическое пособие по госпитальной терапии / Е.Ю. Майчук, А.И. Мартынов, Л.А. Панченкова, Х.А. Хамидова, И.В. Воеводина, И.А. Макарова. — М., 2013. — 479 с.
- Revmatoidniy artrit: Uchebno-methodicheskoe posobie po gospi tal'noy terapii / E.U. Maychuk, A.I. Martinov, L.A. Panchenkova, H.A. Hamidova, I.V. Voevodina, I.A. Makarova. — M., 2013. — 479 s.
6. Ризаев Ж. А., Гафуров Г. А. Влияние общесоматической патологии на стоматологическое здоровье // Пародонтология. 2017. №1. С. 11-15.
- Rizaev J. A., Gaphurov G. A. Vliyanie obshchesomaticheskoy patologii na stomatologicheskoe zdorovie // Parodontologia. 2017. №1. S. 11-15.
7. Цепов Л. М., Цепова Е. Л., Цепов А. Л. Сочетанная патология: воспалительные заболевания пародонта, остеопороз, дефицит витамина D // Пародонтология. 2016. №4. С. 4-9.
8. Сепов Л. М., Сепова Е. Л., Сепов А. Л. Sochetannaya patologiya: vospalitelnie zabolevaniya parodonta, osteoporoz, deficit vitamin D // Parodontologia. 2016. №4. S. 4-9.
9. Яковлев В. М., Ивасенко П. И., Савченко Р. К. Детерминированность за-болеваний височно-нижнечелюстного сустава и дисплазии соединительной ткани // Пародонтология. 2000. №1. С. 33-35.
- Yakovlev V. M., Ivasenko P. I., Savchenko R. K. Determinirovannost zabolevaniy visochno-nijnechelustnogo sustava i displazii soedinitel'noy tkani // Parodontologia. 2000. №1. S. 33-35.
10. Alvarez-Nemegyei J., Buenfil-Rello F. A., Pacheco-Pantoja E. L. Association between body composition and disease activity in rheumatoid arthritis. A systematic review // Reumatol. Clin. 2016. Vol. 12. №4. P. 190-195.
11. Bautista-Molano W., Fernández-Avila D., Jiménez R. et al. Epidemiological profile of colombian patients with rheumatoid arthritis in a specialized care clinic // Reumatol. Clin. 2016. Vol. 12. №6. P. 313-318.
12. Calderaro D. C., Corrêa J. D., Ferreira G. A. et al. Influence of periodontal treatment on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed. 2017. Vol. 57. №3. P. 238-244.
13. Choi I. A., Kim J. H., Kim Y. M. et al. Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: a study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea // Korean J. Intern. Med. 2016. Vol. 31. №5. P. 977-986.
14. Domínguez-Pérez R. A., Loyola-Rodríguez J. P., Abud-Mendoza C. et al. Association of cytokines polymorphisms with chronic periodontitis and rheumatoid arthritis in a Mexican population // Acta Odontol. Scand. 2017. Vol. 75. №4. P. 243-248.
15. Patel B. P., Rawal U. M., Dave T. K. et al. Lipid peroxidation, total antioxidant status, and total thiol levels predict overall survival in patients with oral squamous cell carcinoma // Integr. Cancer Ther. 2007. Vol. 6. №4. P. 365-372.
16. Paul B. J., Kandy H. I., Krishnan V. Pre-rheumatoid arthritis and its prevention // Eur. J. Rheumatol. 2017. Vol. 4. №2. P. 161-165.
17. Tang Q., Fu H., Qin B. et al. A possible link between rheumatoid arthritis and periodontitis: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Periodontics Restorative Dent. 2017. Vol. 37. №1. P. 79-86.

Поступила 11.07.2017

Координаты для связи с авторами:
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4